



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 198 17 265 A 1

21 Aktenzeichen: 198 17 265.6  
22 Anmeldetag: 18. 4. 98  
43 Offenlegungstag: 21. 10. 99

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 07 D 401/04  
C 07 D 403/12  
C 07 D 409/14  
C 07 D 417/14  
C 07 D 239/28  
C 07 D 213/53  
A 61 K 31/505

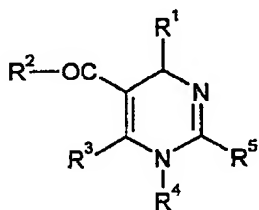
DE 198 17 265 A 1

71 Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

72 Erfinder:  
Stoltefuß, Jürgen, Dipl.-Ing., 42781 Haan, DE;  
Goldmann, Siegfried, Dr., 42327 Wuppertal, DE;  
Paessens, Arnold, Dr., 42781 Haan, DE; Graef,  
Erwin, Dr., 42553 Velbert, DE; Lottmann, Stefan, Dr.,  
42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Verwendung von Dihydropyrimidinen als Arzneimittel und neue Stoffe  
57 Die Erfindung betrifft Dihydropyrimidine der allgemeinen Formel



(I)

sowie die Verwendung von Dihydropyrimidine als Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis B. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend die entsprechenden Dihydropyrimidine.

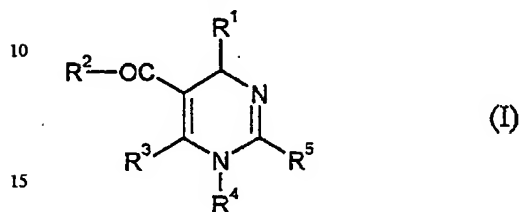
DE 198 17 265 A 1

## Beschreibung

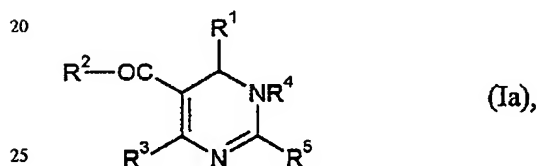
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Dihydropyrimidinen als Arzneimittel, neue Stoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis B.

Aus der Publikation EP 103 796 A2 sind bereits Dihydropyrimidine mit einer kreislaufbeeinflussenden Wirkung bekannt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Dihydropyrimidine der allgemeinen Formel (I)

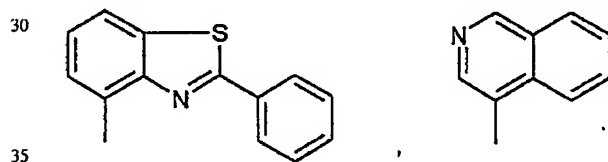


bzw. deren mesomeren Form (Ia)

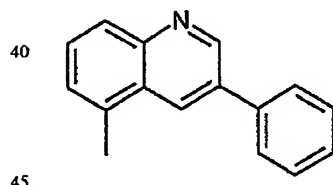


in welcher

R<sup>1</sup> für Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für Reste der Formeln



oder



steht,

wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sind, das seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert sein kann,

und/oder die aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls durch Gruppen der Formel -S-R<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> und -A-CH<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>6</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy-substituiertes Phenyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das seinerseits durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

A einen Rest O, S, SO oder SO<sub>2</sub> bedeutet,

R<sup>11</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

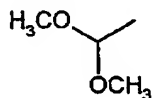
R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel -NR<sup>12</sup> oder -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht,

worin

X eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,

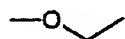
R<sup>12</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Kohlenwasserstoffrest bedeutet, der gegebenenfalls eine oder zwei gleiche oder verschiedene Heterokettenglieder aus der Gruppe O, CO, NH, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -N-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, S oder SO<sub>2</sub> enthält und der gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Aryl mit 6 bis 10 Koh-

lenstoffatomen oder Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder einer Gruppe der Formel  $-NR^{15}R^{16}$ ,  
 worin  
 $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,  
 $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen  
 bedeuten,  
 $R^3$  für Wasserstoff, Amino oder  
 für einen Rest der Formel



steht, oder  
 für Formyl, Cyano, hydroxy-substituiertes  $(C_1-C_6)$ -Alkylthio, Trifluormethyl oder Pyridyl steht, oder  
 für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8  
 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Aryloxy mit 6 bis 10  
 Kohlenstoffatomen, Azido, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-carbonyl, einen 5- bis 7-gliedrigen he-  
 terocyclischen Ring,  $(C_1-C_6)$ -Alkylthio oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy substituiert ist, das seinerseits durch Azido oder Amino  
 substituiert sein kann,  
 und/oder durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3fach durch  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-carbonyl substituiert sein  
 kann,  
 und/oder durch Gruppen der Formeln  $-OSO_2Cl$  oder  $(CO)$ ,  $-NR^{17}R^{18}$  substituiert sein kann,  
 worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,  
 $R^{17}$  und  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Aryl, Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
 oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-carbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl  
 substituiert ist, wobei Phenyl oder Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy,  
 Carboxyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy substituiert sind,  
 oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln  $NH-CO-Cl$  oder  $NH-CO-CF_3$  substituiert ist,  
 oder  
 $R^{17}$  und  $R^{18}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bilden,  
 oder  
 $R^3$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,  
 oder  
 $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,  
 $R^4$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_2-C_4)$ -Alkenyl, Benzoyl oder für Acyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,  
 $R^4$  für Wasserstoff Methyl, Benzoyl oder für  $(C_2-C_6)$ -Acyl steht,  
 $R^5$  für Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht,  
 sowie deren Salze,  
 überraschenderweise eine antivirale Wirkung gegen Hepatitis B (HBV) besitzen und somit geeignet sind zur Prophylaxe  
 und Bekämpfung von virusinduzierten Erkrankungen, insbesondere von akut und chronisch persistenten Virusinfektio-  
 nen des HBV.

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl  
 oder Cyclohexyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind  
 Phenyl und Naphthyl.

$(C_1-C_6)$ -Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlen-  
 stoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevor-  
 zugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

$(C_1-C_6)$ -Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlen-  
 stoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevor-  
 zugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

$(C_2-C_6)$ -Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6  
 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethenyl, Propenyl, Isopropenyl, tert. Butenyl, n-Pentenyl und n-Hexen-  
 yl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen.

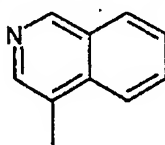
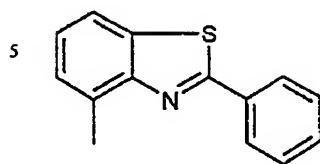
$(C_1-C_6)$ -Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Koh-  
 lenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert. Butoxy, n-Pentoxy und n-Hex-  
 oxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

$(C_1-C_6)$ -Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonyl-  
 rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl,  
 Isopropoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger  
 oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

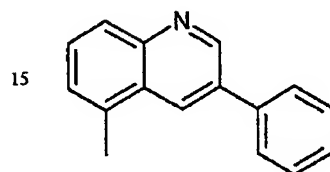
Bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) bzw. (Ia)

in welcher

R<sup>1</sup> für Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder für Reste der Formeln



10  
oder



20

steht,

wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- oder 2fach gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, Methyl, Cyano, Trifluormethoxy, Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Resten der Formel -CO-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CO-NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO-NH-(pOH)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -S-pCl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> substituiert sind,

25

R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel -XR<sup>12</sup> oder -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht,

worin

X eine Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

30

R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl, Cyano, Phenoxy, Benzyl oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> substituiert sind,

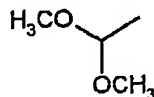
worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeuten,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Amino oder einen Rest der Formel

35



40

steht, oder

für Formyl, Cyano, hydroxy-substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, Trifluormethyl, Cyclopropyl oder Pyridyl steht, oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Hydroxy oder durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

45

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln -OSO<sub>2</sub>-ClI<sub>3</sub> oder (CO)<sub>a</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> substituiert ist,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Benzyl bedeuten, oder

50

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, wobei Phenyl oder Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sind,

und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln -NII-CO-ClI<sub>3</sub> oder -NII-CO-CF<sub>3</sub> substituiert ist,

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidiny- oder Pyrrolidinyling bilden,

55

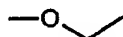
oder

R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

60



bilden,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Methyl, Vinyl oder Acetyl steht,

R<sup>5</sup> für Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht,

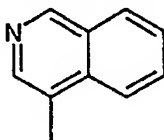
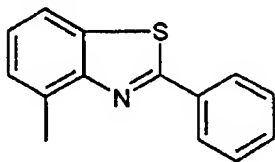
65

und deren Salze

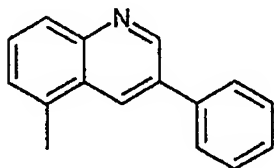
bei der Bekämpfung und Prophylaxe von Hepatitis B.

Besonders bevorzugt verwendet werden Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia), in welcher

R<sup>1</sup> für Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder für Reste der Formeln



oder



steht,

wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro, SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, Methyl, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Resten der Formeln -CO-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CO-NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO-NH-(p-OMe)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -S-p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> substituiert sind, R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel -XR<sup>12</sup> oder -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht,

worin

X eine Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

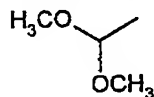
R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl, Cyano, Phenoxy, Benzyl oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeuten,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Amino oder für einen Rest der Formel



steht

oder

für Formyl, Cyano, hydroxy-substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, Trifluormethyl, Cyclopropyl oder Pyridyl steht, oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl, Hydroxy oder durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> oder (CO)<sub>3</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> substituiert ist,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Benzyl bedeuten, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, wobei Phenyl oder Benzyl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy substituiert sind,

und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln -NH-CO-CH<sub>3</sub> oder -NH-CO-CF<sub>3</sub> substituiert ist,

oder

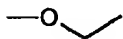
R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bilden,

oder

R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Methyl, Vinyl oder Acetyl steht,

R<sup>5</sup> für Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht,

und deren Salze

bei der Bekämpfung und Prophylaxe von Hepatitis B.

Ganz besonders bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) in welcher

R<sup>1</sup> für Phenyl oder Triazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom der

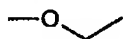
Jod substituiert sind,

R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>3</sup> für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

oder

5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

10 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Vinyl oder Acetyl steht,

und

R<sup>5</sup> für Pyridyl steht,

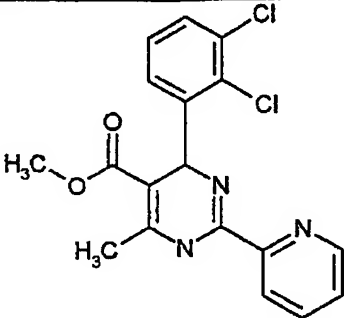
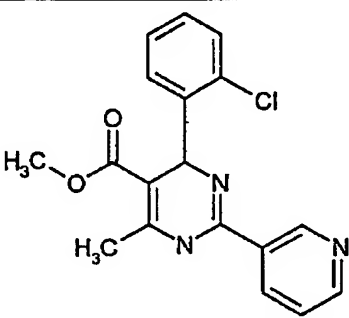
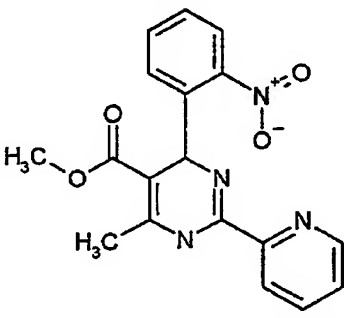
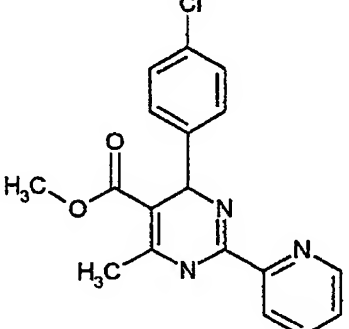
bei der Prophylaxe und Bekämpfung von Hepatitis B.

Die vorliegenden Erfindung betrifft außerdem neue Stoffe, die in der Tabelle A aufgeführt sind:

15

Tabelle A

Struktur

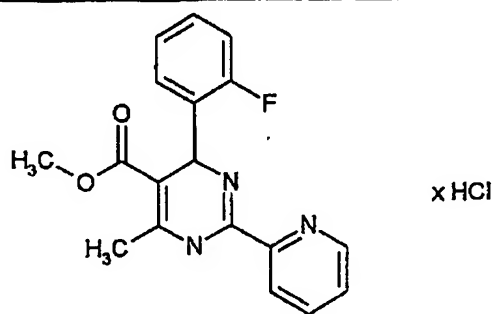
Struktur
 <chem>Cc1nc(C(=O)OC)c(c1n2ccncc2)c3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
 <chem>Cc1nc(C(=O)OC)c(c1n2ccncc2)c3cccc(Cl)c3</chem>
 <chem>Cc1nc(C(=O)OC)c(c1n2ccncc2)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
 <chem>Cc1nc(C(=O)OC)c(c1n2ccncc2)c3ccc(Cl)cc3</chem> x HCl

## Struktur

5

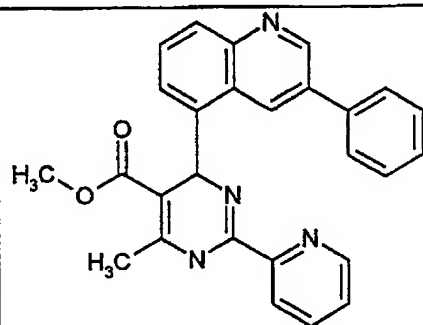
10

15



20

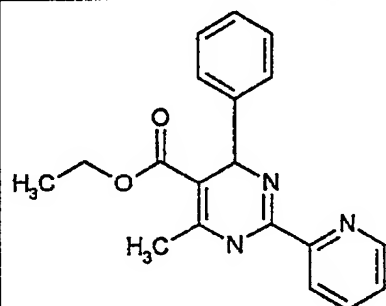
25



30

35

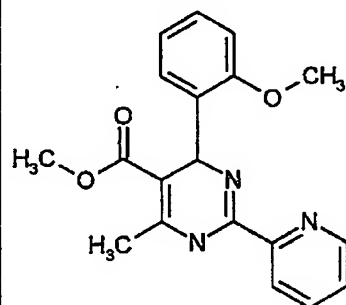
40



45

50

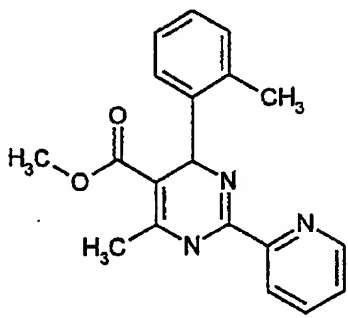
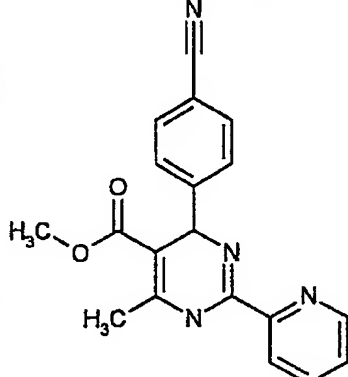
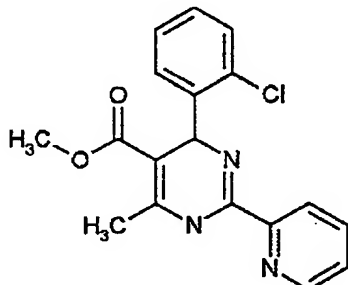
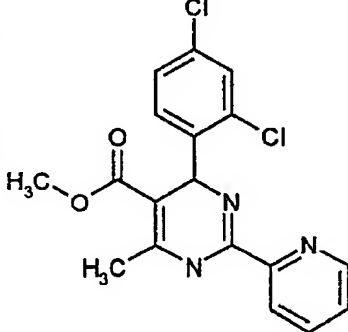
55



60

65



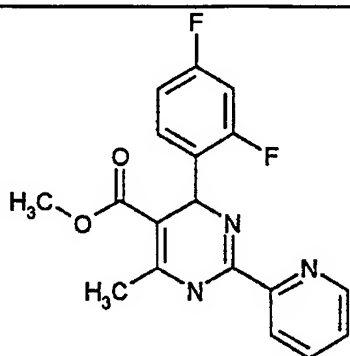
Struktur


 <p data-bbox="673 1157 831 1188">(-)-Enantiomer</p>


## Struktur

5

10

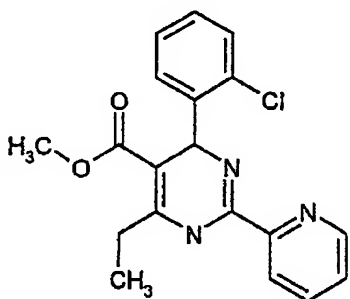
15



20

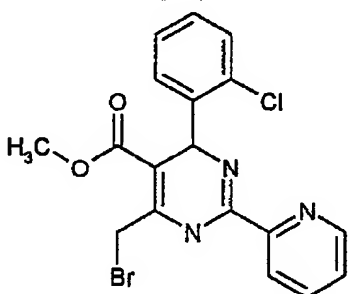
25

30



35

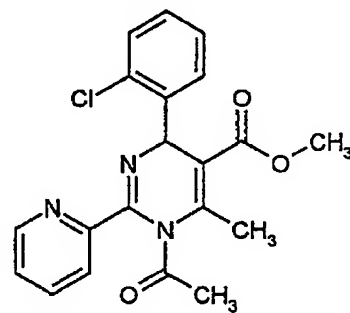
40



45

50

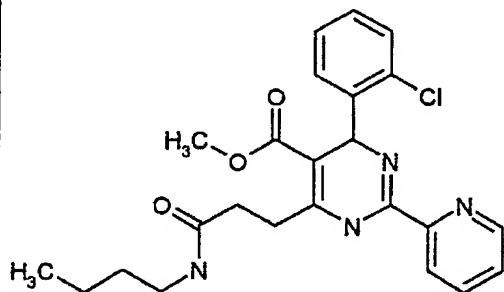
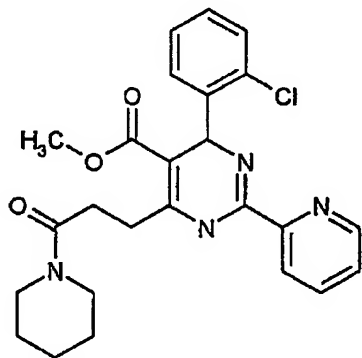
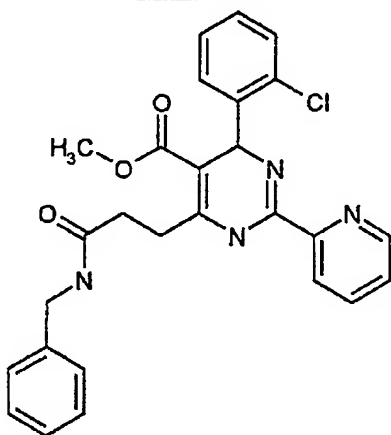
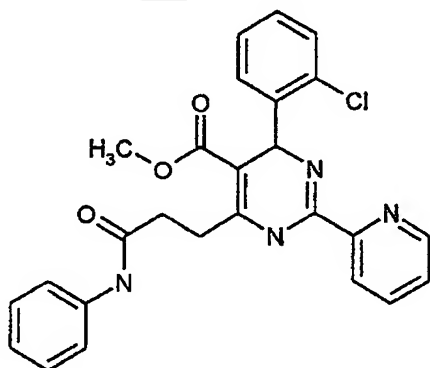
55



60

65

## Struktur

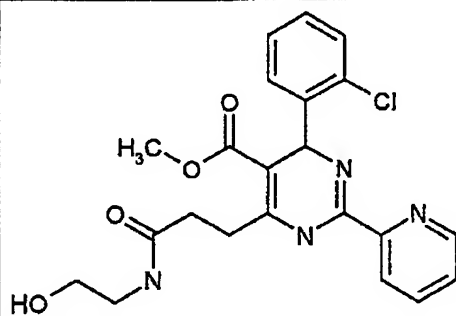


## Struktur

5

10

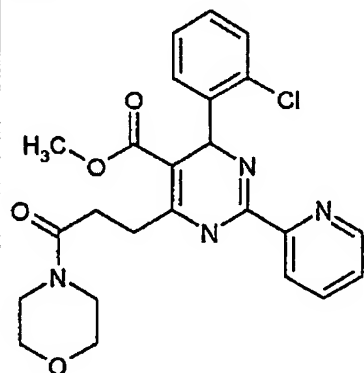
15



20

25

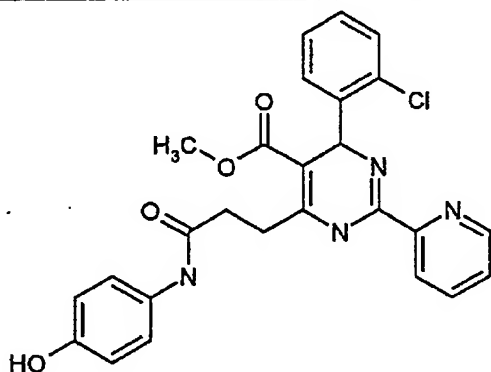
30



35

40

45

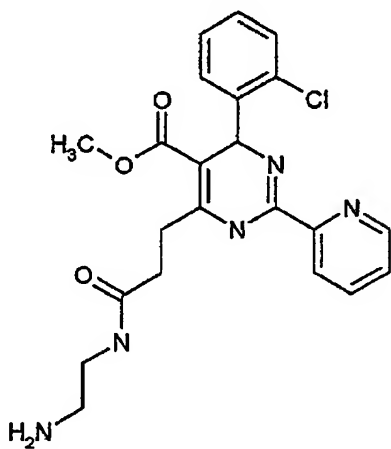


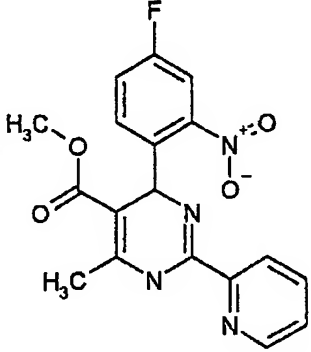
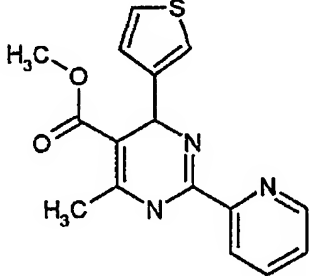
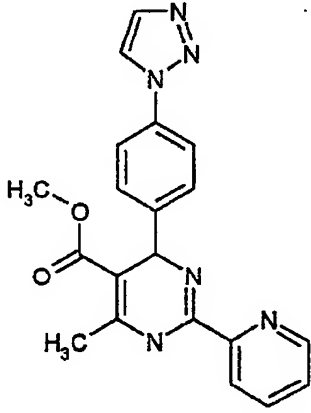
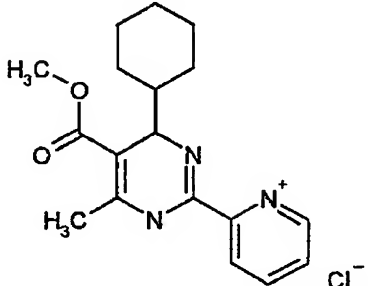
50

55

60

65



Struktur
 <chem>COC(=O)c1c(C)n(c2ccncc2)c3cc(F)cc([N+](=O)[O-])c31</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)n(c2ccncc2)c3ccsc31</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)n(c2ccncc2)c3ccnn31</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)n(c2cc[n+]cc2)[Cl-]1C3CCCCC3</chem>

## Struktur

5

10

15

20

25

30

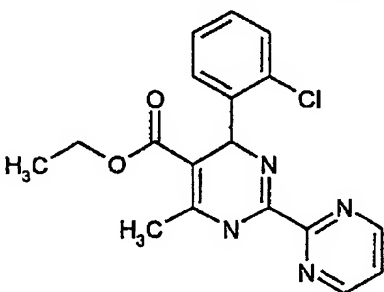
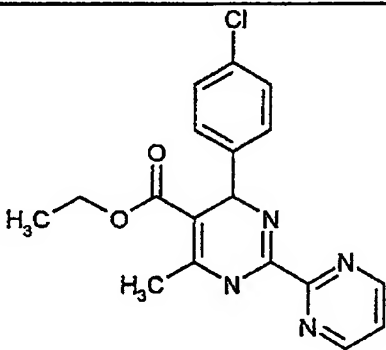
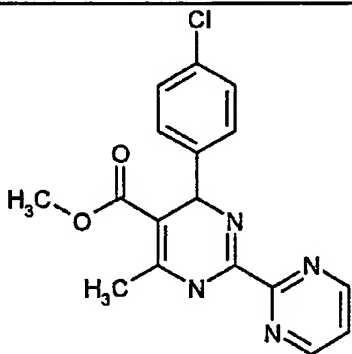
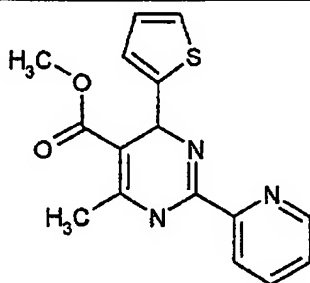
35

40

45

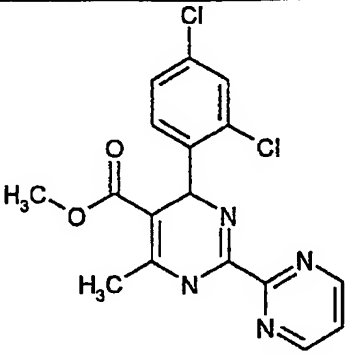
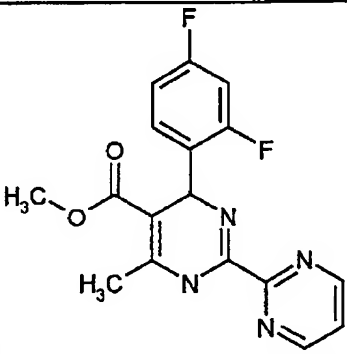
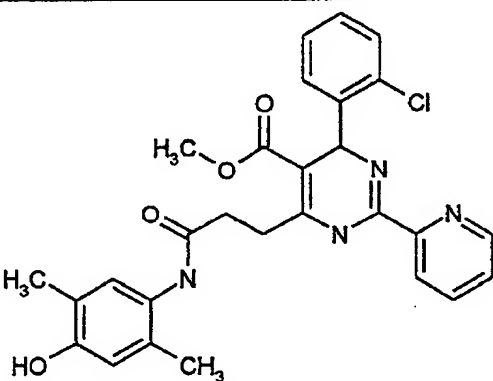
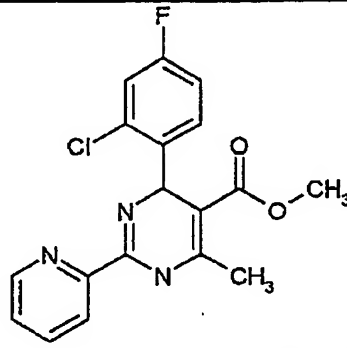
50

55



60

65

Struktur	
	5 10 15
	20 25 30
	35 40 45
	<p>(-)-Enantiomer</p> 50 55 60

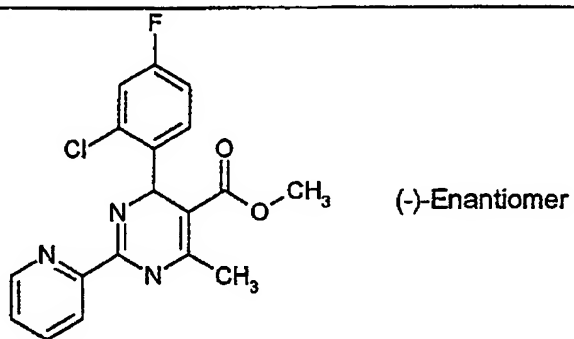
65

## Struktur

5

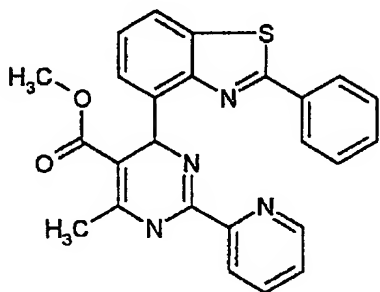
10

15



20

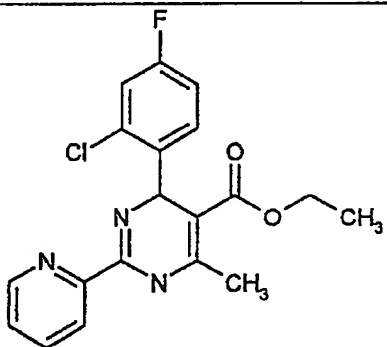
25



30

35

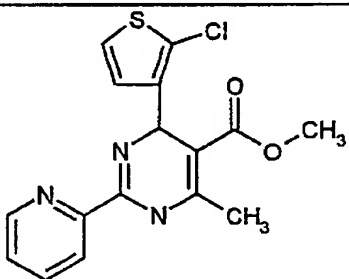
40



45

50

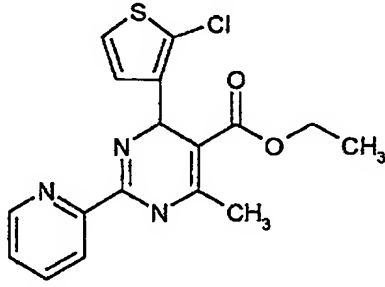
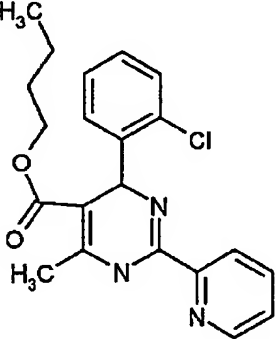
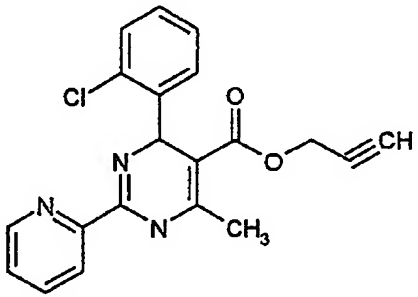
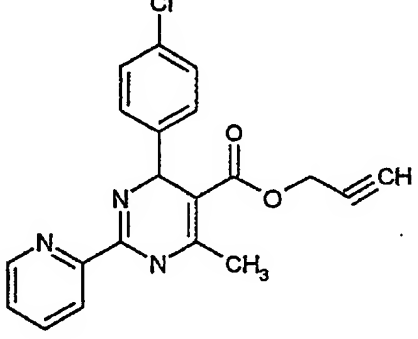
55



60

65



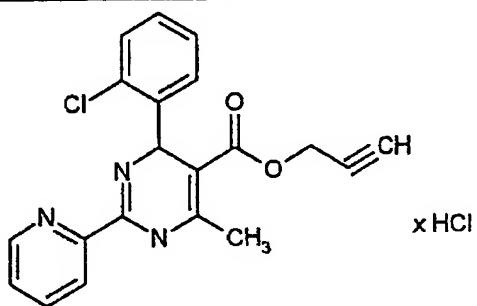
Struktur
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)cnc1c2sc(C)cc2c3ccncc3</chem>
 <chem>COCCOC(=O)c1c(C)cnc1c2cc3ccccc3n2c4ccccc4Cl</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)cnc1c2cc3ccccc3n2c4ccccc4Cl</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)cnc1c2cc3ccccc3n2c4ccccc4Cl</chem>

## Struktur

5

10

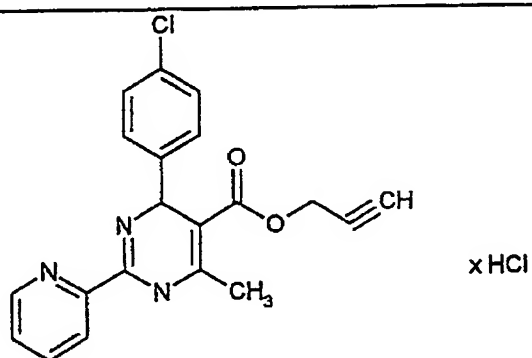
15



20

25

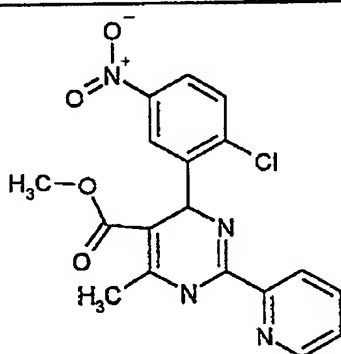
30



35

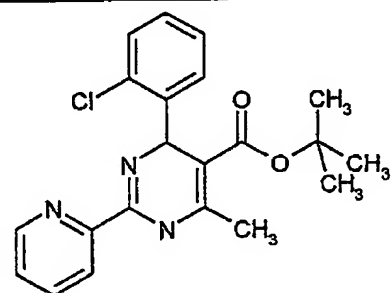
40

45



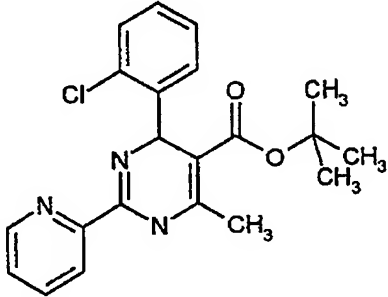
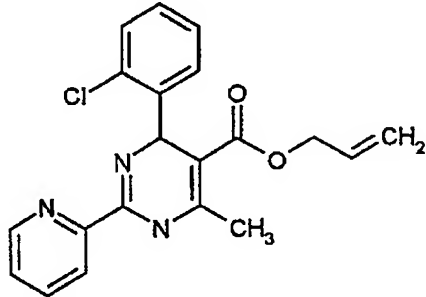
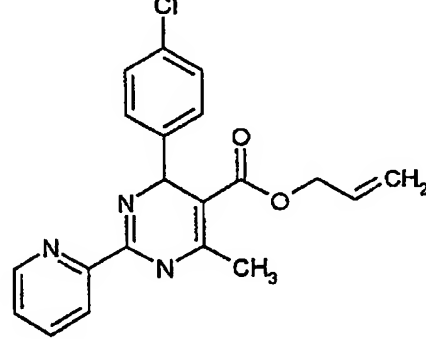
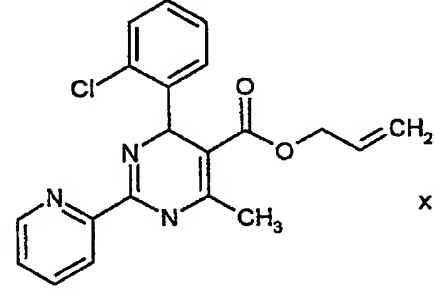
50

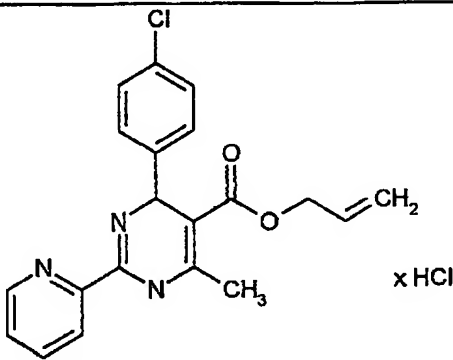
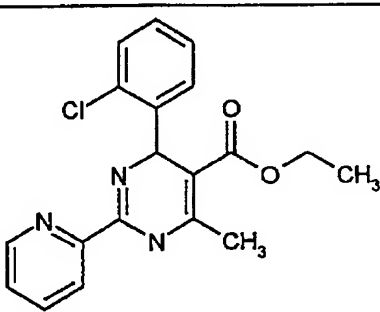
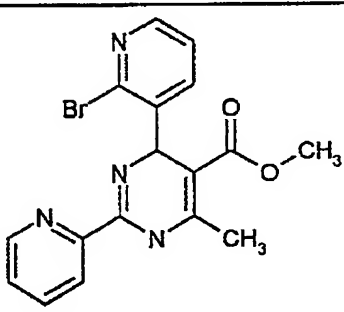
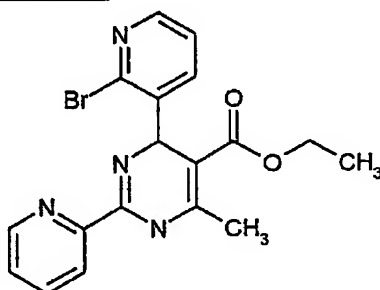
55



60

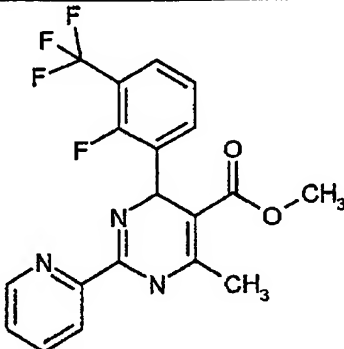
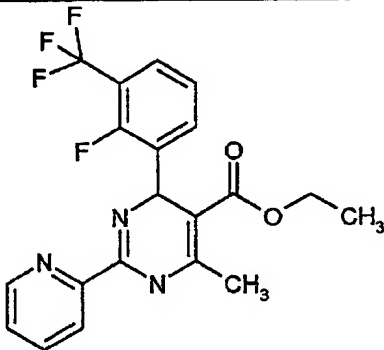
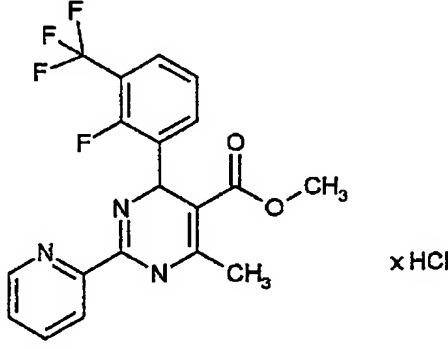
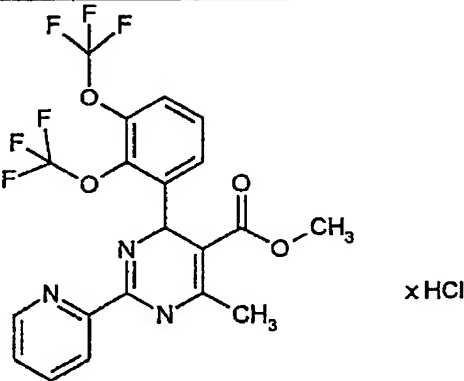
65

Struktur
 <p><chem>CC1=C(C(=O)OC(C)(C)C)N(C2=CC=CC=C2Cl)N(C3=CC=CC=C3N)C1</chem></p> <p>x HCl</p>
 <p><chem>CC1=C(C(=O)OCC=C)N(C2=CC=CC=C2Cl)N(C3=CC=CC=C3N)C1</chem></p>
 <p><chem>CC1=C(C(=O)OCC=C)N(C2=CC=CC=C2Cl)N(C3=CC=CC=C3N)C1</chem></p>
 <p><chem>CC1=C(C(=O)OCC=C)N(C2=CC=CC=C2Cl)N(C3=CC=CC=C3N)C1</chem></p> <p>x HCl</p>

Struktur
<div>5</div> <div>10</div> <div>15</div> <div> <chem>CC1=C(C(=N1C(=N2C=CC=CC2)c3ccc(Cl)cc3)C(=O)OCC=C)C4=CC=CC=C4</chem> x HCl</div>
<div>20</div> <div>25</div> <div>30</div> <div> <chem>CC1=C(C(=N1C(=N2C=CC=CC2)c3ccc(Cl)cc3)C(=O)OCC)C4=CC=CC=C4</chem></div>
<div>35</div> <div>40</div> <div> <chem>CC1=C(C(=N1C(=N2C=CC(=C2)Br)c3ccncc3)C(=O)OC)C4=CC=CC=C4</chem></div>
<div>45</div> <div>50</div> <div>55</div> <div> <chem>CC1=C(C(=N1C(=N2C=CC(=C2)Br)c3ccncc3)C(=O)OCC)C4=CC=CC=C4</chem></div>

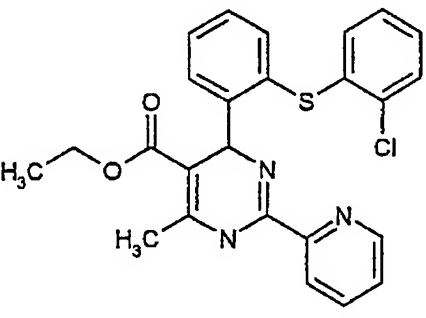
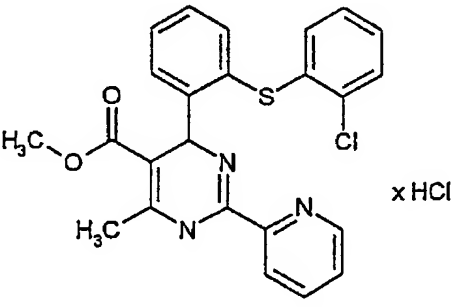
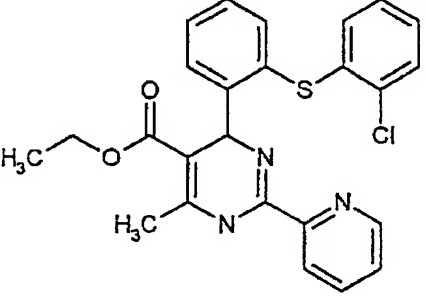
60

65

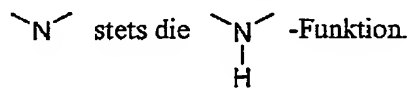
Struktur
 <chem>CC1=C(C(=O)OC)N=C(N=C1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C3=CC=CC=N3</chem>
 <chem>CC1=C(C(=O)OCC)N=C(N=C1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C3=CC=CC=N3</chem>
 <chem>CC1=C(C(=O)OC)N=C(N=C1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C3=CC=CC=N3.Cl</chem>
 <chem>CC1=C(C(=O)OC)N=C(N=C1C2=CC(OC(F)(F)F)=C(OC(F)(F)F)C=C2)C3=CC=CC=N3.Cl</chem>

Struktur
<div><div>5</div><div>10</div><div>15</div><div>20</div></div> <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2nc(C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4OC(F)(F)F)nc2n1C5=CC=CC=C5</chem>

Struktur
 <chem>CC1=C(C(=N1)C2=CC=CC=N2)C(=C3C(=CC=C(C=C3)C(=O)OCC)C(=C4C=CC(=C(C=C4)[N+](=O)[O-])Cl)N5C=CC=CC=C5)</chem>
 <chem>CC1=C(C(=N1)C2=CC=CC=N2)C(=C3C(=CC=C(C=C3)C(=O)OC)C(=C4C=CC(=C(C=C4)[N+](=O)[O-])Cl)N5C=CC=CC=C5)Cl</chem>
 <chem>CC1=C(C(=N1)C2=CC=CC=N2)C(=C3C(=CC=C(C=C3)C(=O)OCC)C(=C4C=CC(=C(C=C4)[N+](=O)[O-])Cl)N5C=CC=CC=C5)Cl</chem>
 <chem>CC1=C(C(=N1)C2=CC=CC=N2)C(=C3C(=CC=C(C=C3)C(=O)OC)C(=C4C=CC(=C(C=C4)Cl)SC5=CC=CC=C5)N6C=CC=CC=N6)</chem>

Struktur
<div><div>5</div><div>10</div><div>15</div></div> 
<div><div>20</div><div>25</div><div>30</div></div>  <div>x HCl</div>
<div><div>35</div><div>40</div></div>  <div>x HCl</div>

45 \* Wenn nicht anders angegeben bedeuten in den aufgeführten Strukturen der Rest



50

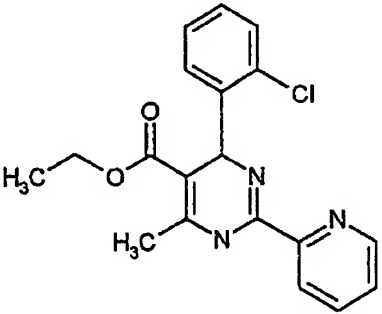
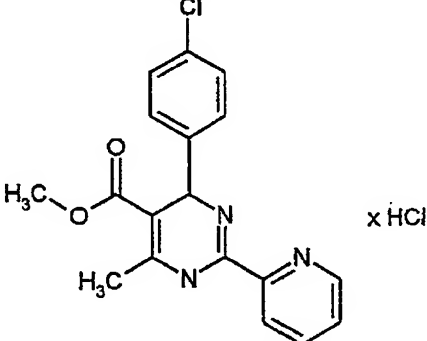
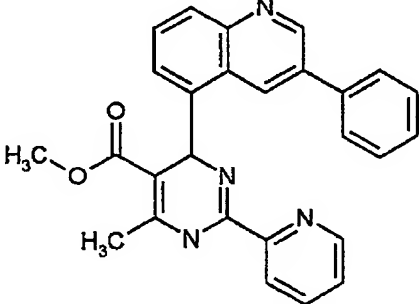
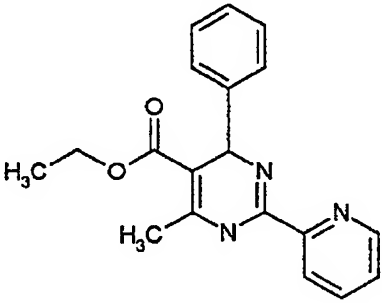
Bevorzugt verwendet werden die neuen Stoffe, die in der Tabelle B aufgeführt sind.

55

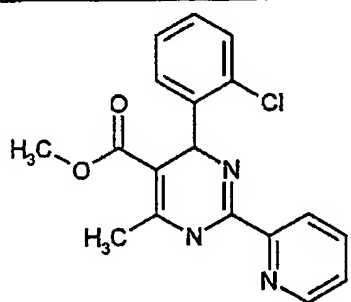
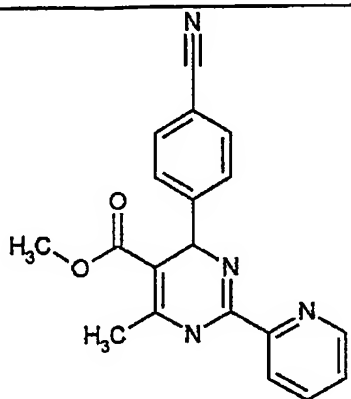
60

65

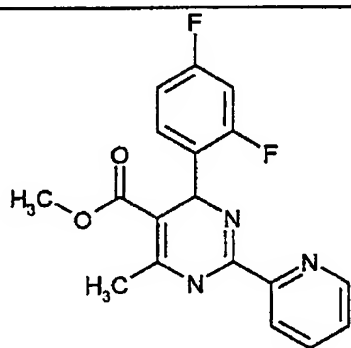
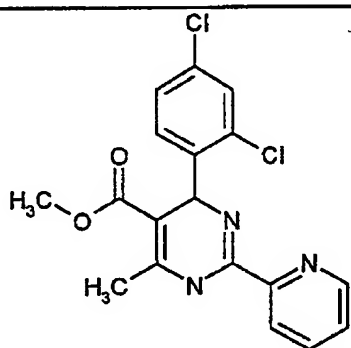


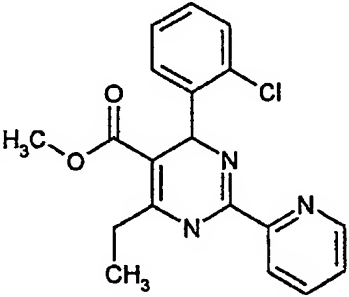
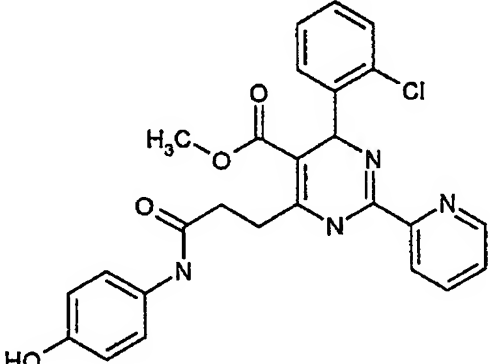
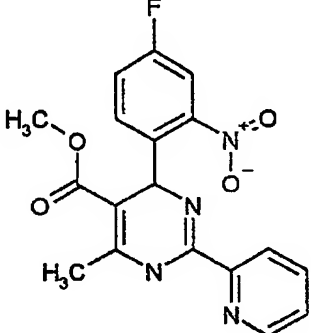
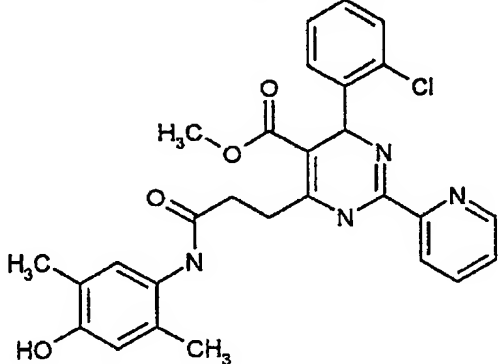
Struktur





## Struktur



(-)-Enantiomer



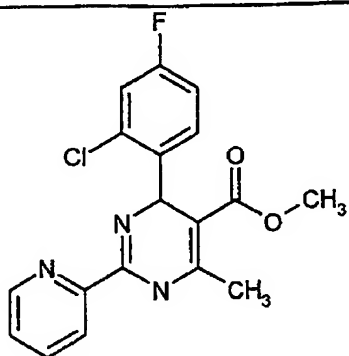
Struktur
 <chem>CC1=CN(C(=O)OC)C(=N1C2=CC=CC=C2Cl)C3=CC=CC=N3</chem>
 <chem>CC1=NC(C(=O)OC)C(=N1C2=CC=CC=C2Cl)C3=CC=CC=N3CCC(=O)Nc4ccc(O)cc4</chem>
 <chem>CC1=NC(C(=O)OC)C(=N1C2=CC(=CC=C2)F)C(=N2C=CC(=C2)[N+](=O)[O-])C3=CC=CC=N3</chem>
 <chem>CC1=NC(C(=O)OC)C(=N1C2=CC=CC=C2Cl)C3=CC=CC=N3CCC(=O)Nc4cc(C)c(O)cc4C</chem>

## Struktur

5

10

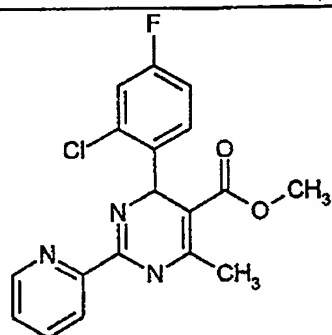
15



20

25

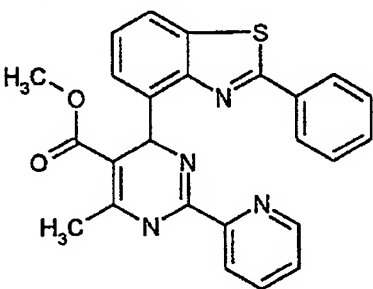
30



(-)-Enantiomer

35

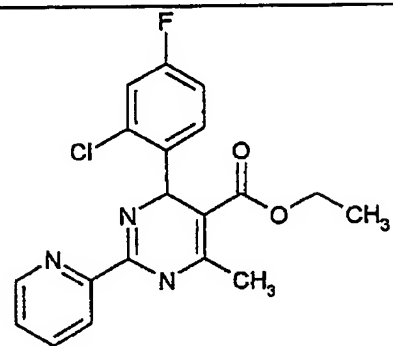
40



45

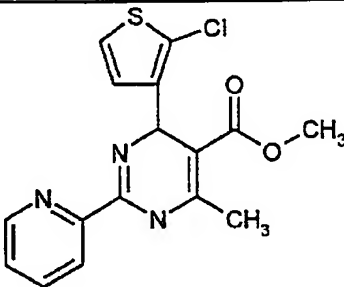
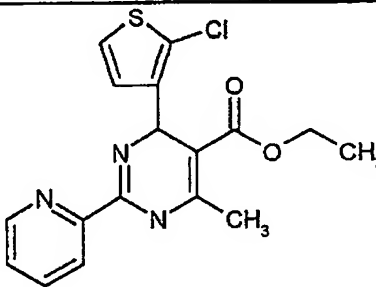
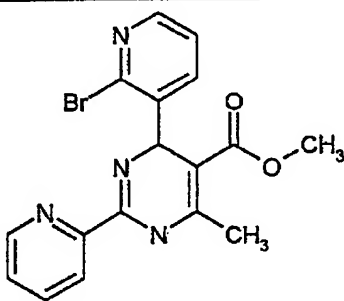
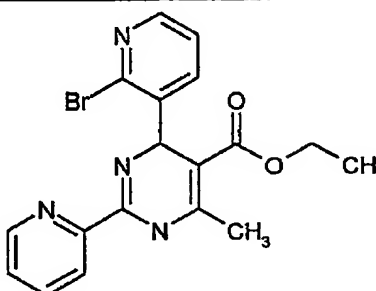
50

55



60

65

Struktur	
	5  10  15
	20  25
	30  35
	40  45  50

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und die neuen Stoffe (Tabelle A) können hergestellt werden,  
indem man

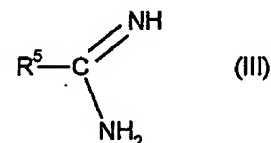
[A] Aldehyde der allgemeinen Formel (II)



in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

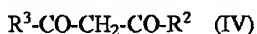
mit Amidinen der Formel (III)



in welcher

$R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

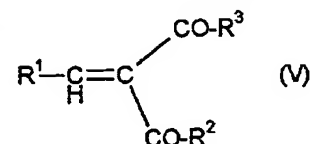


in welcher

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

gegebenenfalls in Gegenwart inerte organischer Lösungsmittel mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz umgesetzt,  
oder

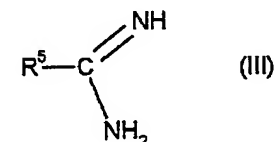
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Amidinen oder deren Hydrochloriden der allgemeinen Formel (III)



in welcher

$R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart inerte organischer Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C mit oder ohne Basen- oder Säurezusatz umgesetzt,

oder

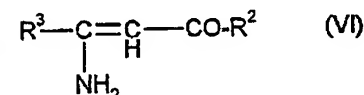
[C] Aldehyde der allgemeinen Formel (II)



in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

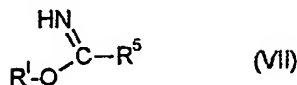
$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und Amidinen der allgemeinen Formel (III) wie oben beschrieben umgesetzt,

oder

[D] Aldehyde der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und Iminoethern der allgemei-

nen Formel (VII)



in welcher

$\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

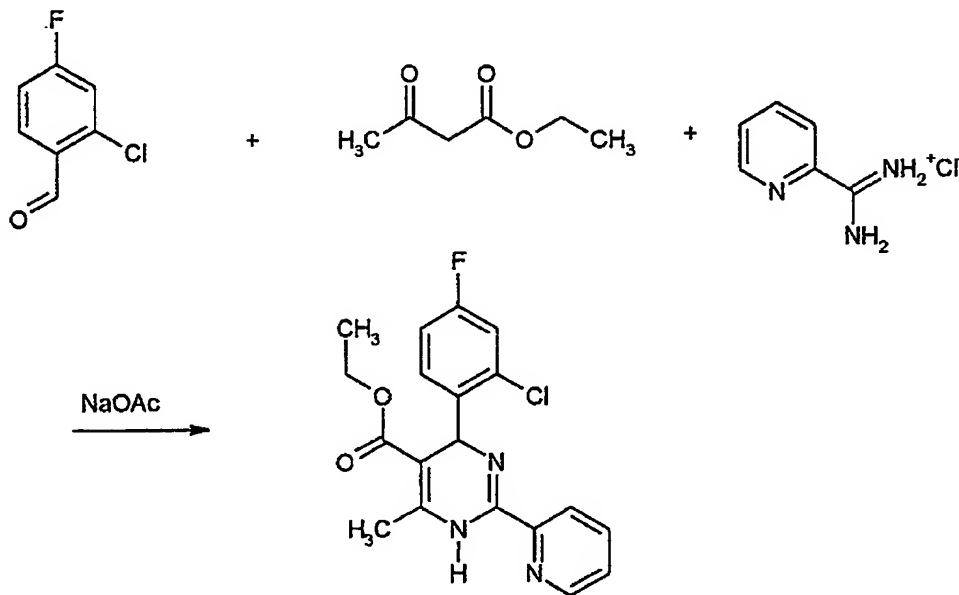
und

$\text{R}^1$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

in Gegenwart von Ammoniumsalzen umgesetzt.

Das bevorzugte erfindungsgemäße Verfahren [A] kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]



Für alle Verfahrensvarianten A, B, C und D kommen als Lösemittel alle inerten organischen Lösemittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie Ethanol, Methanol, Isopropanol, Ether wie Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glykolmonomethylether, Glykoldimethylether oder Eisessig, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man unter Normaldruck.

Die Umsetzung kann mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz durchgeführt werden, es hat sich jedoch gezeigt, daß eine Umsetzung im Sinne der Erfindung vorzugsweise in Gegenwart von schwächeren Säuren wie z. B. Essigsäure oder Ameisensäure stattfindet.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Aldehyde der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden dargestellt werden [vgl. T. D. Harris und G. P. Roth, J. Org. Chem. 44, 146 (1979), Deutsche Offenlegungsschrift 21 65 260, Juli 1972, Deutsche Offenlegungsschrift 24 01 665, Juli 1974, Mijano et al., Chem. Abstr. 59 (1963), 13, 929 c, E. Adler und H.-D. Becker, Chem. Scand. 15, 849 (1961), E. P. Papadopoulos, M. Mardin und Ch. Isidoridis, J. Org. Chem. Soc. 78, 2543 (1956)].

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Yliden- $\beta$ -ketoester der Formel (V) können nach literaturbekannten Methoden dargestellt werden [vgl. G. Jones, "The Knoevenagel Condensation", in Organic Reactions, Vol. XV, 204ff, (1967)].

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Enaminocarbonsäureester der (VI) und die Iminoether der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden dargestellt werden [vgl. S. A. Glickman and A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)].

Die als Ausgangsstoffe verwendeten  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Methoden dargestellt werden [z. B. D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen", in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. VII/4, 230ff (1968); Y. Oikawa, K. Sugano und O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (VIII)

R<sup>5</sup>-CN (VIII)

in welcher

R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 wie üblich über die Iminoether und abschließend mit Atrinioniumchlorid in Methanol umgesetzt [vgl. hierzu in Analogie zu W. K. Fife, *Heterocycles* 22, 93-96 (1984);

T. Sakamoto, S. Kaneda, S. Nishimura, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* 33, 565, 571 (1986)].

Alle Verfahrensschritte erfolgen bei Normaldruck und in einem Temperaturbereich von 0°C bis 130°C, bevorzugt von 20°C bis 100°C.

- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt.

Die antivirale Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in Anlehnung an die von Sells et al. (M. A. Sells, M.-L. Chen, and G. Acs (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84, 1005-1009) und Korba et al. (B. E. Korba and J. L. Gerin (1992) *Antiviral Research* 19, 55-70) beschriebenen Methoden durchgeführt.

- 15 Die antiviralen Tests wurden in 96-well-Mikrotiterplatten durchgeführt. Die erste vertikale Reihe der Platte erhielt nur Wachstumsmedium und HepG2.2.15-Zellen. Sie diente als Viruskontrolle.

Stammlösungen der Testverbindungen (50 mM) wurden zunächst in DMSO gelöst, weitere Verdünnungen wurden in Wachstumsmedium der HepG2.2.15 hergestellt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der Regel in einer Testkonzentration von 100 µM (1. Testkonzentration) jeweils in die zweite vertikale Testreihe der Mikrotiterplatte pipettiert und anschließend in 2er Schritten 2<sup>10</sup>fach in Wachstumsmedium plus 2% fötales Kälberserum, verdünnt (Volumen 25 µl).

- 20 Jeder Napf der Mikrotiterplatte erhielt dann 225 µl einer HepG2.2.15 Zellsuspension (5 × 10<sup>4</sup> Zellen/ml) in Wachstumsmedium plus 2% fötales Kälberserum.

Der Testansatz wurde 4 Tage, 37°Celsius, 5% CO<sub>2</sub>, inkubiert. Anschließend wurde der Überstand abgesaugt und verworfen, und die Näpfe erhielten 225 µl frisch zubereitetes Wachstumsmedium. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden jeweils erneut als 10fach konzentrierte Lösung in einem Volumen von 25 µl zugefügt. Die Ansätze wurden weitere 4 Tage inkubiert.

- 25 Vor der Ernte der Überstände zur Bestimmung des antiviralen Effektes wurden die HepG2.2.15-Zellen lichtmikroskopisch oder mittels biochemischer Nachweisverfahren (z. B. Alamar Blue Färbung oder Trypanblau-Färbung) auf zytotoxische Veränderungen untersucht.

- 30 Anschließend wurden die Überstände gecentrifugiert und mittels Vakuum auf mit Nylonmembran bespannten 96 Napf Dot Blot Kammern (entsprechend den Angaben der Hersteller) gesogen.

## Zytotoxizitätsbestimmung

- 35 Substanzinduzierte zytotoxische oder zytostatische Veränderungen der HepG2.2.15-Zellen wurden z. B. lichtmikroskopisch als Änderungen der Zellmorphologie ermittelt. Derartige Substanz-induzierte Veränderungen der HepG2.2.15-Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen wurden z. B. als Zellyse, Vakuolisierung oder veränderter Zellmorphologie sichtbar. 50% Zytotoxizität (Tox.-50) bedeuten, daß 50% der Zellen eine der entsprechenden Zellkontrolle vergleichbare Morphologie aufweisen.

- 40 Die Verträglichkeit einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde zusätzlich auf anderen Wirtszellen wie z. B. HeLa-Zellen, primäre periphere Blutzellen des Menschen oder transformierte Zelllinien wie H-9-Zellen, getestet.

Es konnten keine Zell-zytotoxischen Veränderungen bei Konzentrationen der erfindungsgemäßen Verbindungen von >10 µM festgestellt werden.

- 45 Bestimmung der antiviralen Wirkung

- Nach Transfer der Überstände auf die Nylon Membran der Blot Apparatur (s. o.) wurden die Überstände der HepG2.2.15-Zellen denaturiert (1.5 M NaCl/0.5 N NaOH), neutralisiert (3 M NaCl/0.5 M Tris HCl, pH 7.5) und gewaschen (2× SSC). Anschließend wurde die DNA durch Inkubation der Filter bei 120°C, 2-4 Stunden, an die Membran gebunden.

50

## Hybridisierung der DNA

- Der Nachweis der viralen DNA von den behandelten HepG2.2.15-Zellen auf den Nylonfiltern wurde in der Regel mit nichtradioaktiven, Digoxigenin-markierten Hepatitis B spezifischen DNA-Sonden durchgeführt, die jeweils nach Angabe des Herstellers mit Digoxigenin markiert, gereinigt und zur Hybridisierung eingesetzt wurden.

- Die Prähybridisierung und Hybridisierung erfolgte in 5× SSC, 1× Blockierungsreagenz, 0.1% N-Lauroylsarcosin, 0.02% SDS und 100 µg Sperma-DNA des Heringes. Die Prähybridisierung erfolgte 30 Minuten bei 60°C, die spezifische Hybridisierung mit 20-40 ng/ml der digoxigeninierten, denaturierten HBV-spezifischen DNA (14 Stunden, 60°C). Anschließend wurden die Filter gewaschen.

60

## Nachweis der HBV DNA durch Digoxigenin Antikörper

Der immunologische Nachweis der Digoxigenin markierten DNA erfolgte nach Angaben des Herstellers.

- 65 Die Filter wurden gewaschen und in einem Blockierungsreagenz (nach Angabe des Herstellers) prähybridisiert. Anschließend wurde mit einem Anti-DIG-Antikörper, der mit alkalischer Phosphatase gekoppelt war, 30 Minuten hybridisiert. Nach einem Waschschrift wurde das Substrat der alkalischen Phosphatase, CSPD, zugefügt, 5 Minuten mit den Filtern inkubiert, anschließend in Plastikrolle eingepackt und weitere 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Chemilumineszenz wurde dann mit einem Phosphor-Screening-System (Molecular Dynamics) detektiert.



zenz der Hepatitis B-spezifischen DNA-Signale wurde über eine Exposition der Filter auf einem Röntgenfilm sichtbar gemacht (Inkubation je nach Signalstärke: 10 Minuten bis 2 Stunden).

Die halbmaximale Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub>, inhibitorische Konzentration 50%) wurde als die Konzentration bestimmt, bei der gegenüber einer unbehandelten Probe die Hepatitis B-spezifische Bande durch die erfindungsgemäße Verbindung um 50% reduziert wurde.

Die Behandlung der Hepatitis B Virus-produzierenden HepG2.2.15-Zellen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen führte überraschenderweise zu einer Reduktion viraler DNA im Zellkulturüberstand, die von den Zellen in Form von Viren in den Zellkulturüberstand ausgeschleust wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine neue, nicht vorhersehbare und wertvolle Wirkung gegen Viren. Sie sind überraschenderweise antiviral gegen Hepatitis B (HBV) wirksam und sind somit zur Behandlung von virusinduzierten Erkrankungen, insbesondere von akut und chronisch persistenten Virusinfektionen des HBV geeignet. Ein chronische Viruserkrankung, hervorgerufen durch das HBV, kann zu unterschiedlich schweren Krankheitsbildern führen; bekanntermaßen führt die chronische Hepatitis B-Virusinfektion in vielen Fällen zur Leberzirrhose und/oder zum hepatzellulären Karzinom.

Als Indikationsgebiete für die erfindungsgemäß verwertbaren Verbindungen können beispielsweise genannt werden: Die Behandlung von akuten und chronischen Virusinfektionen, die zu einer infektiösen Hepatitis führen können, beispielsweise die Infektionen mit Hepatitis B-Viren.

Besonders bevorzugt ist die Behandlung von chronischen Hepatitis B-Infektionen und die Behandlung von akuter Hepatitis B-Virusinfektion.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formeln (I), (Ia) und Tabelle A enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formeln (I), (Ia) und Tabelle A bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formeln (I), (Ia) und Tabelle A sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamt Mischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formeln (I), (Ia) und Tabelle A auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

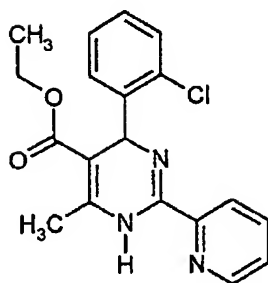
Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels, sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

#### Herstellungsbeispiele

##### Beispiel 1

##### 4-(2-Chlorphenyl)-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-carbonsäureethylester



700 mg (5 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd werden in 15 ml Isopropanol nacheinander mit 650 mg Acetessigsäureethylester, 790 mg (5 mmol) 2-Aminidinopyridiniumhydrochlorid (Avocado z. B. als Anbieter) und 43,06 mg Natriumacetat gegeben und 6 Stunden gekocht. Es wird abgekühlt, eingeengt, in 40 ml 0,5 N HCl und Essigester gelöst, abgetrennt, die organische Phase mit 10 ml 1 N HCl extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen mit Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Ammoniaklösung basisch gestellt, mit Essigester extrahiert, es wird mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Es wird in wenig Acetonitril gelöst und auskristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen, bei 60°C im Vakuum getrocknet.

DC: rein (Toluol/Essigester = 4 : 1)

Ausbeute: 750 mg (42%)

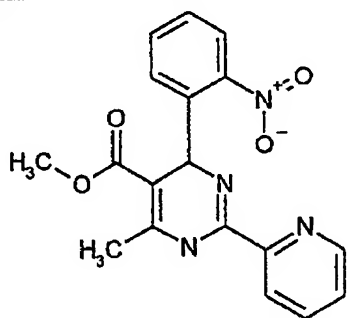
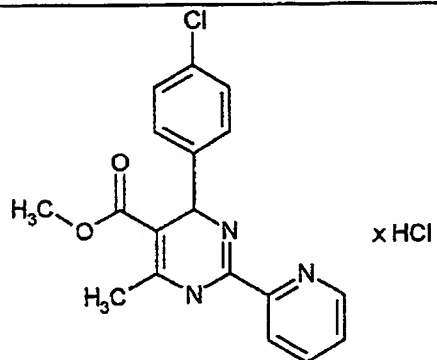
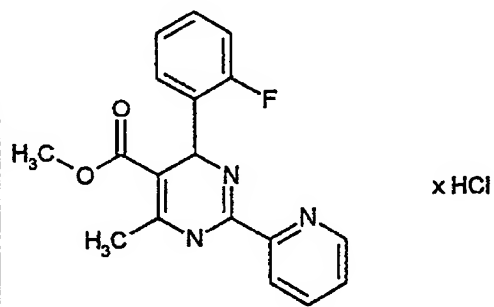
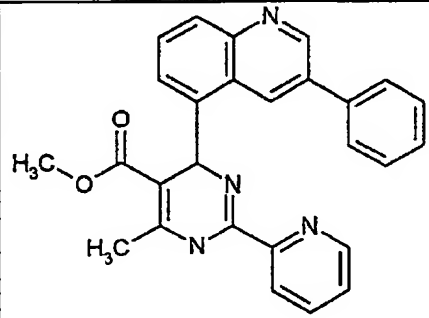
Schmp.: 137–138°C.

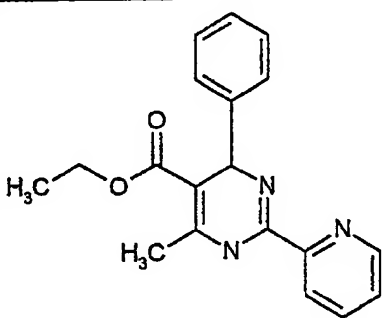
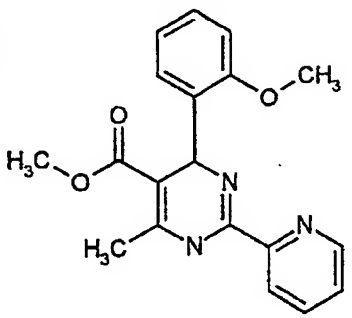
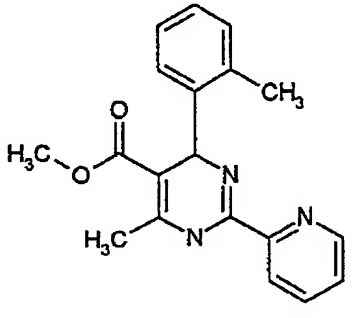
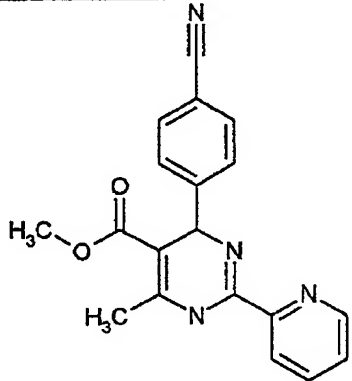
# DE 198 17 265 A 1

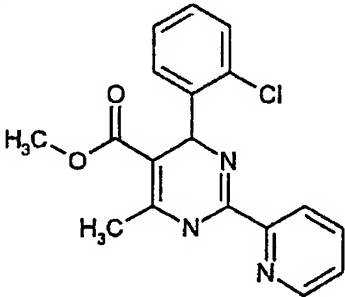
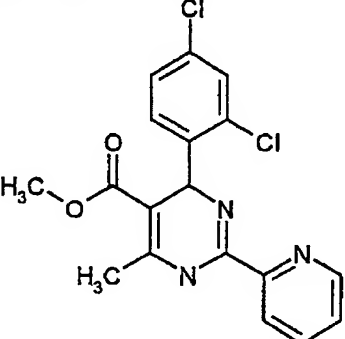
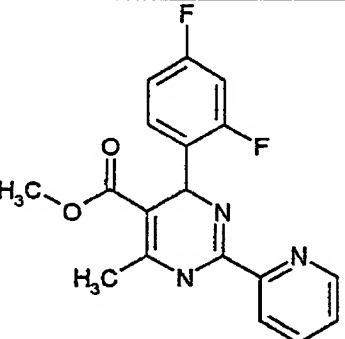
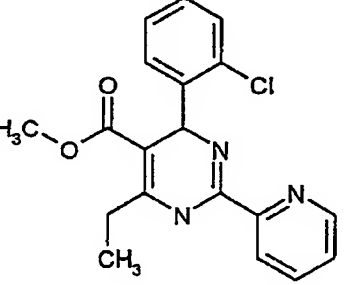
Analog der Vorschrift des Beispiels 1 werden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

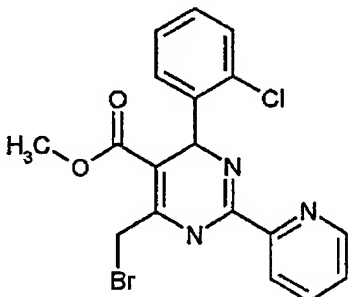
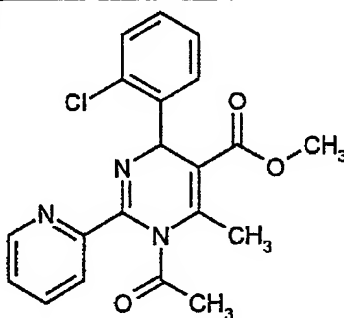
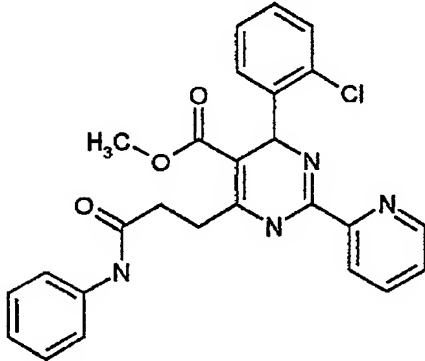
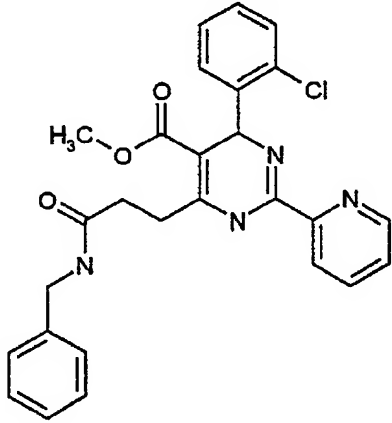
Tabelle 1

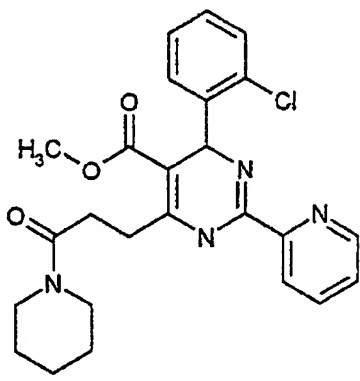
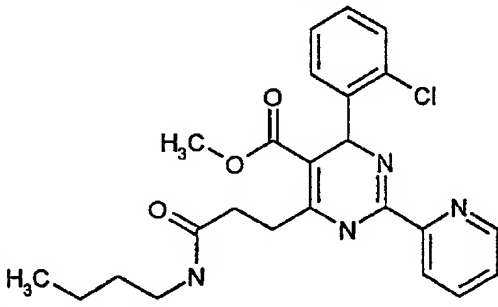
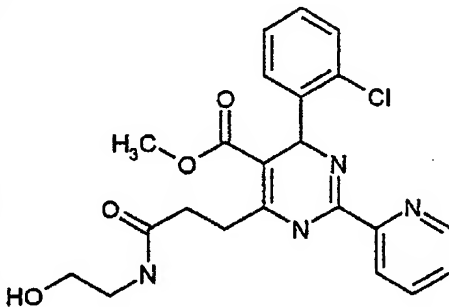
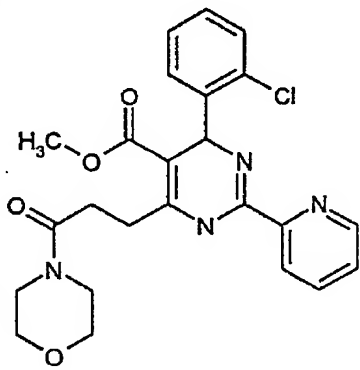
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
2	<chem>CCOC(=O)c1c(C)cnc(c1N2C=CC=CC=N2)c3ccccc3Cl</chem>	101-103
3	<chem>CC(C)OC(=O)c1c(C)cnc(c1N2C=CC=CC=N2)c3ccccc3Cl</chem>	93-95
4	<chem>COC(=O)c1c(C)cnc(c1N2C=CC=CC=N2)c3cc(Cl)c(Cl)ccc3</chem>	125-127
5	<chem>COC(=O)c1c(C)cnc(c1N2C=CC=CC=N2)c3ccccc3Cl</chem>	131-133

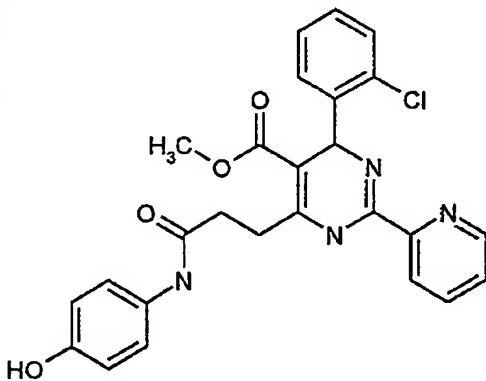
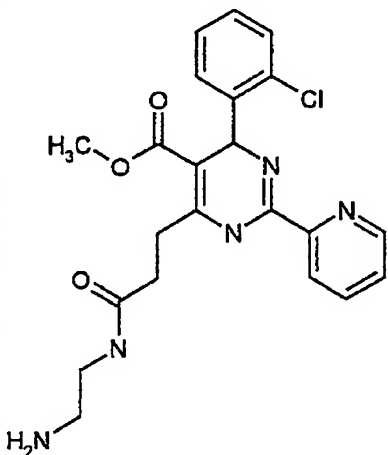
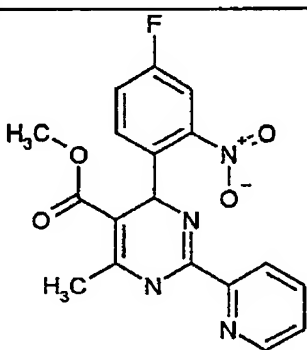
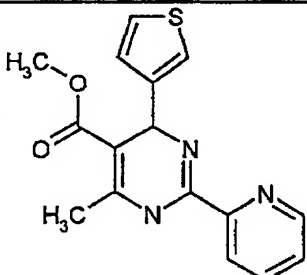
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
6		167-168
7		201-202
8		217-218
9		176-177

Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
10		101-103
11		103-104
12		100-101
13		141-143

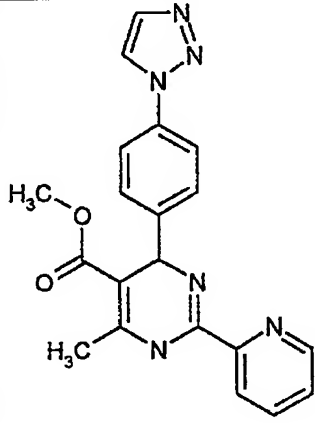
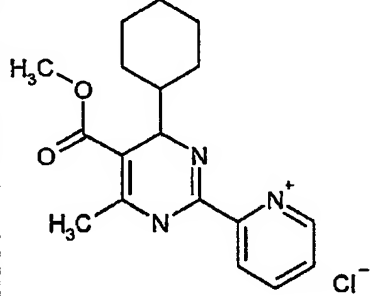
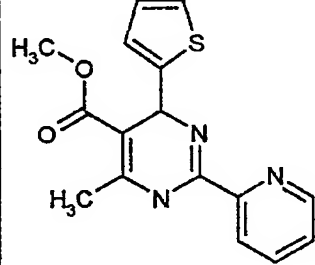
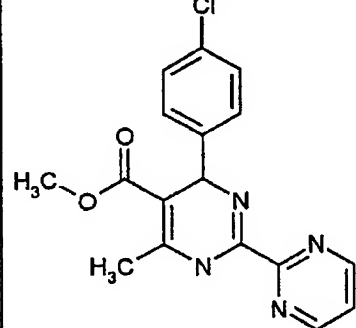
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
14	 <p>(-)-Enantiomer</p>	$[\alpha]_D = -145$ (Dimethyl- formamid)
15		Öl
16		Öl
17		

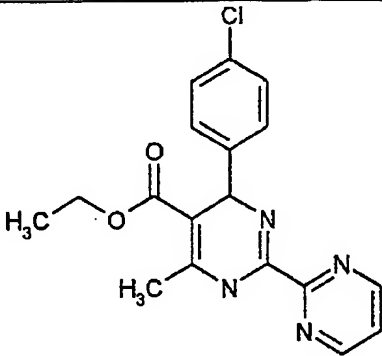
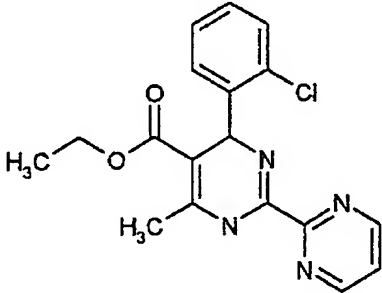
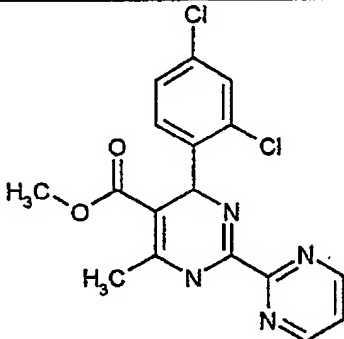
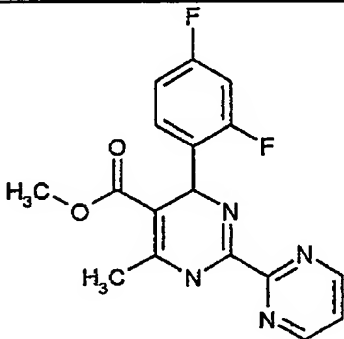
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
18		
19		
20		
21		

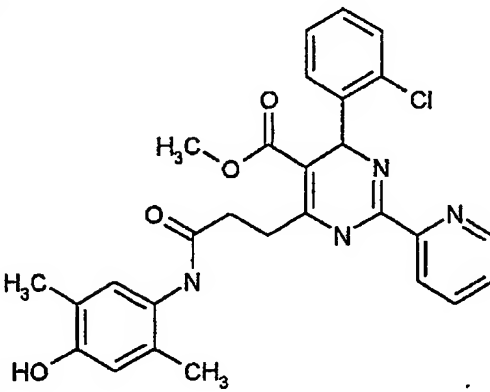
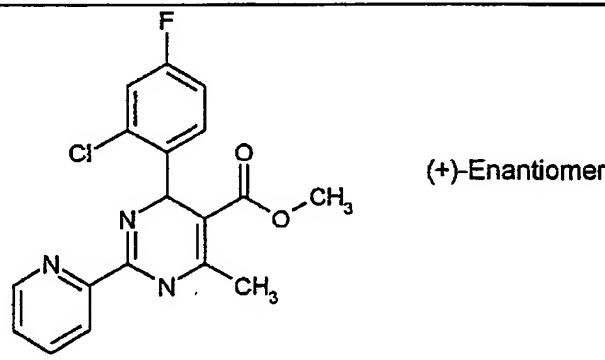
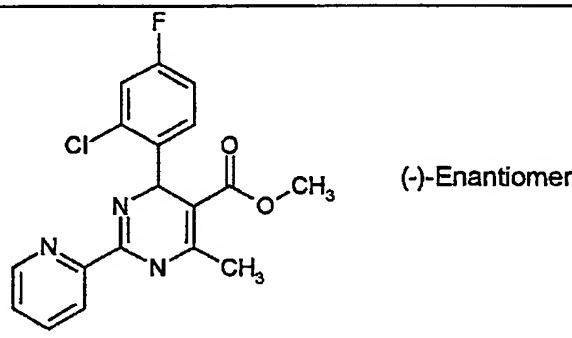
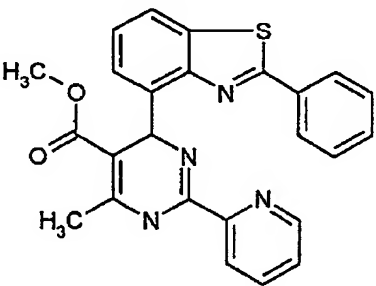
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
22		
23		
24		
25		

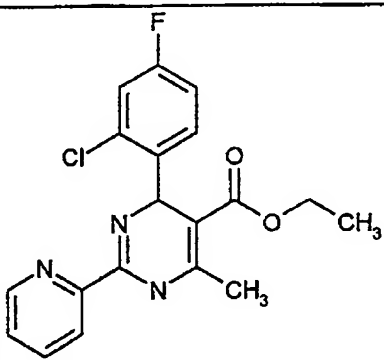
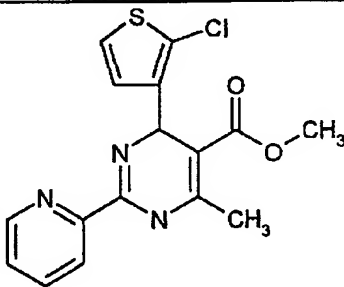
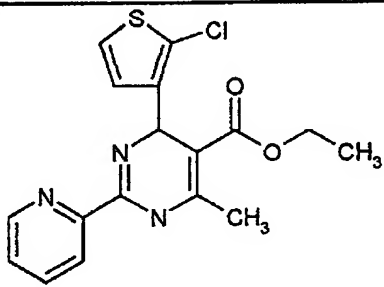
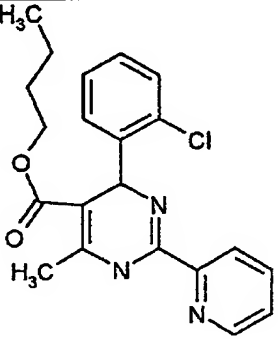
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
26		
27		
28		175-176
29		108-109

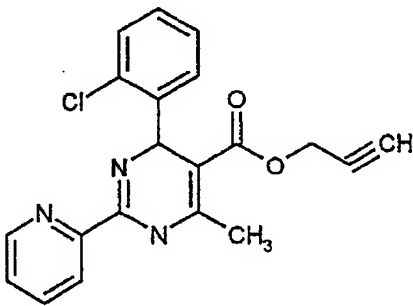
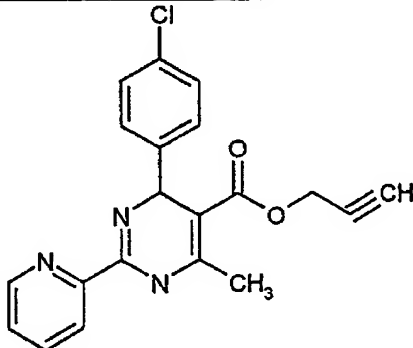
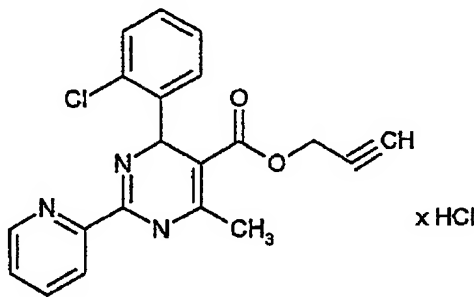
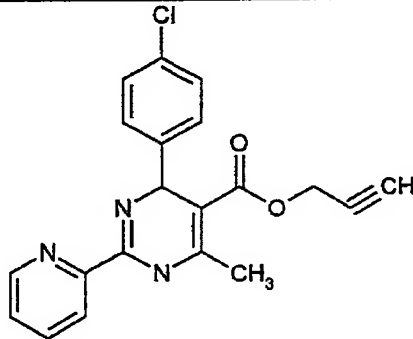


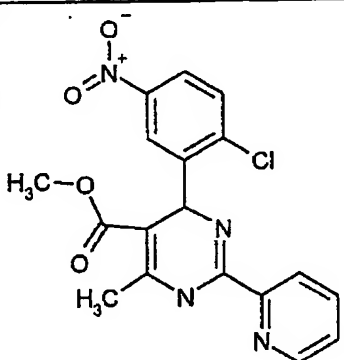
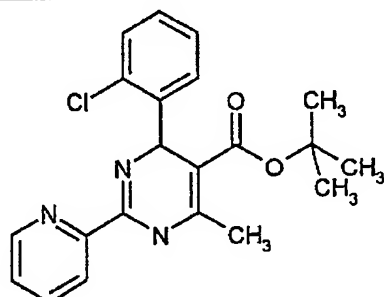
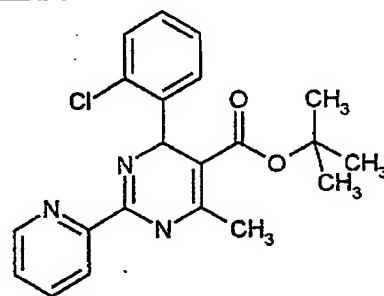
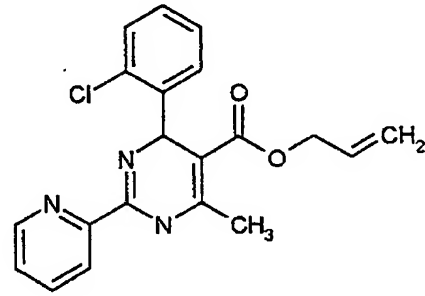
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
30		149-150
31		149-150
32		Öl
33		

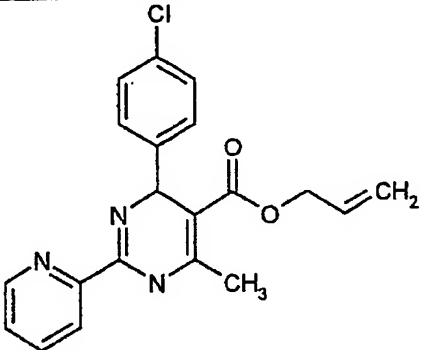
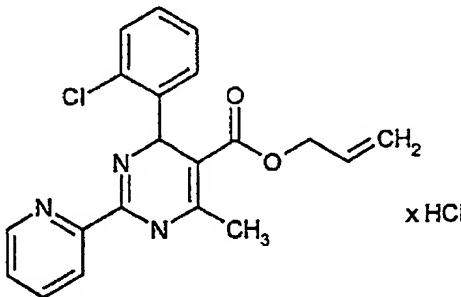
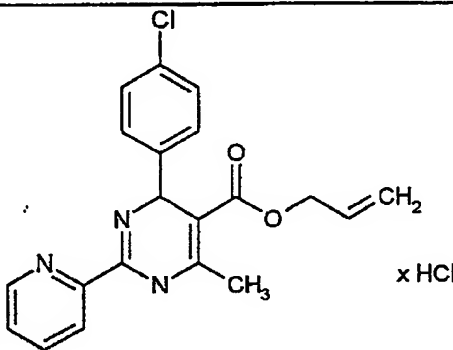
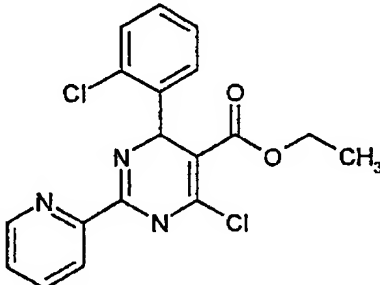
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
34		
35		
36		
37		

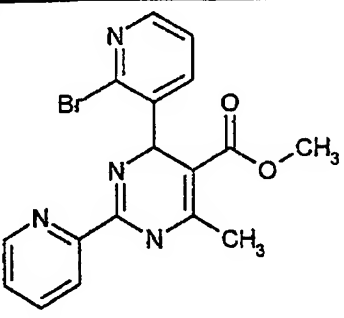
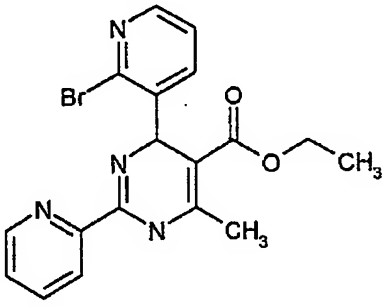
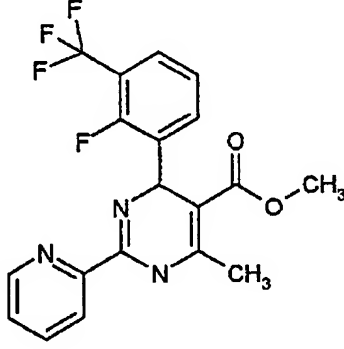
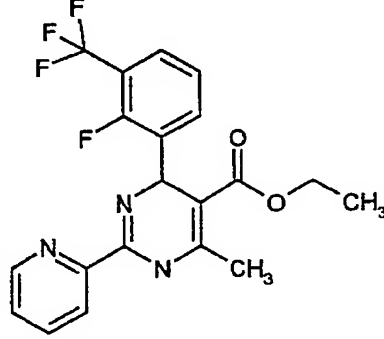
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
38		
39	 (+)-Enantiomer	
40	 (-)-Enantiomer	
41		172-173

Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
42		
43		
44		
45		176-178

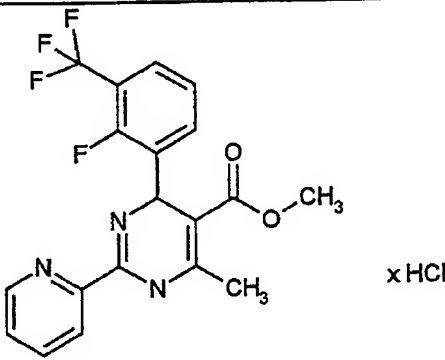
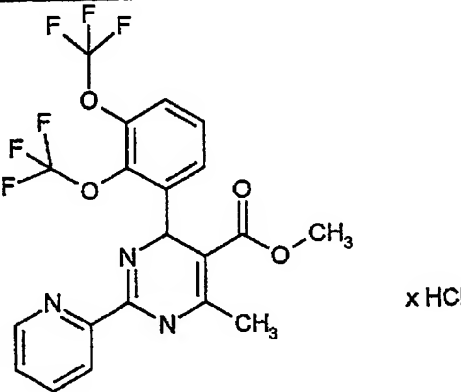
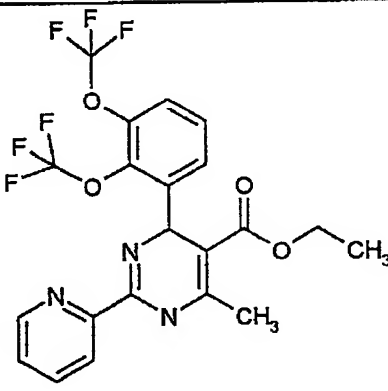
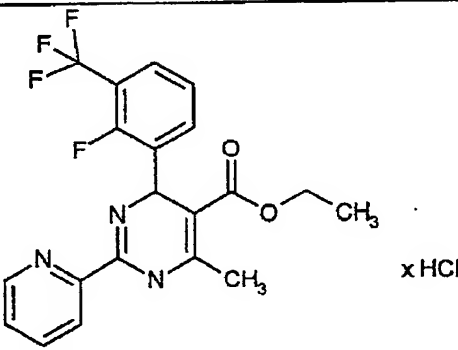
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
46		
47		
48	 x HCl	
49	 x HCl	

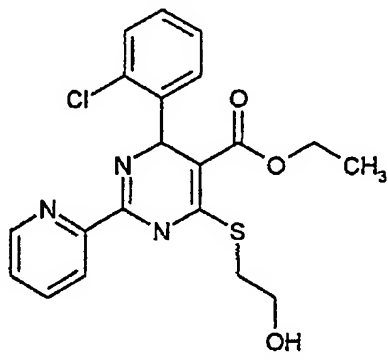
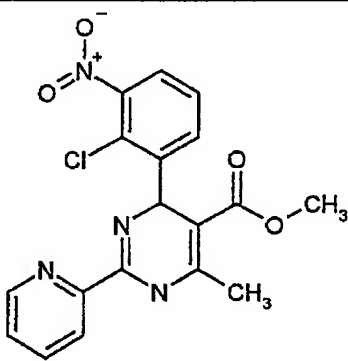
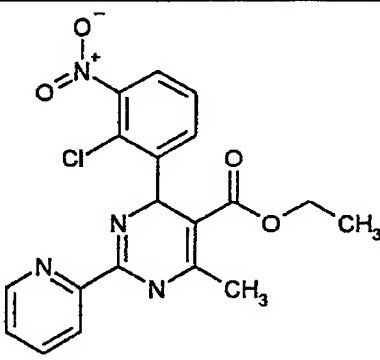
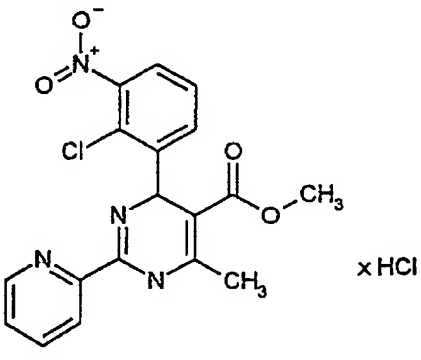
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
50		151-153
51		
52	 x HCl	
53		

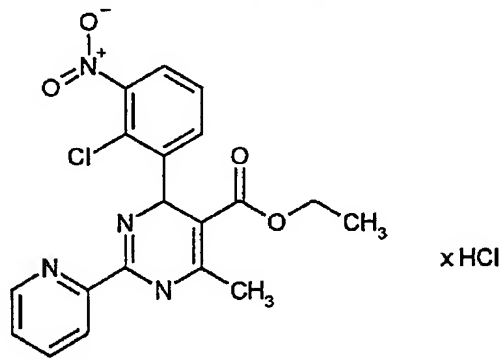
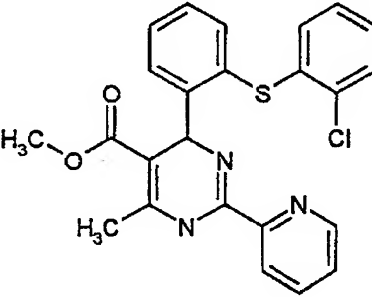
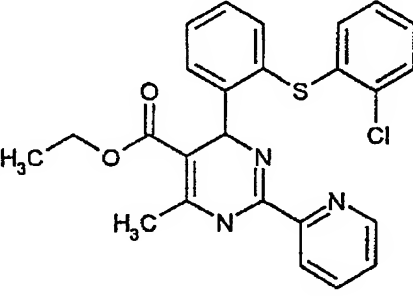
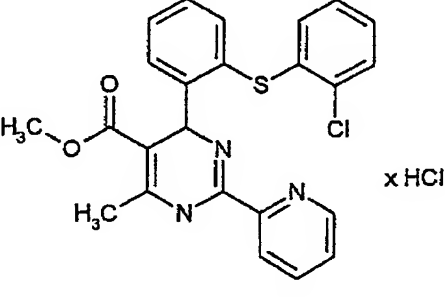
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
54		
55		
56		
57		

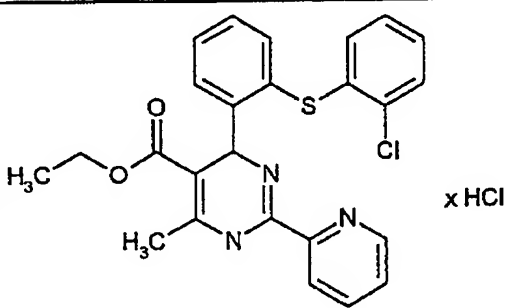
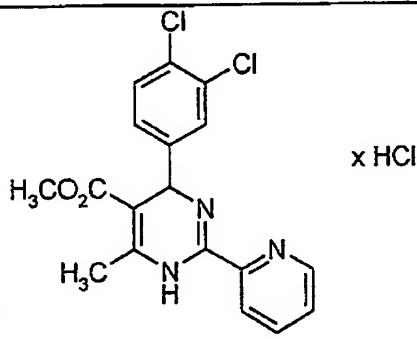
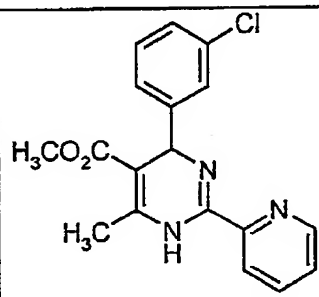
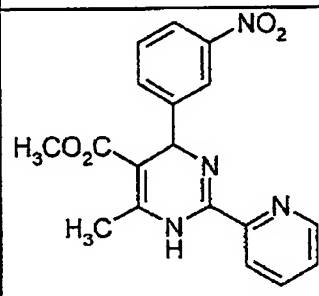
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
58		
59		
60		
61		

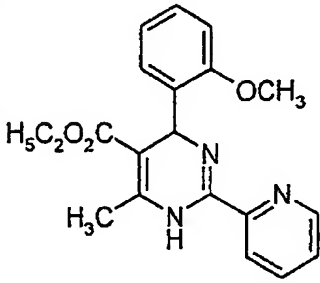
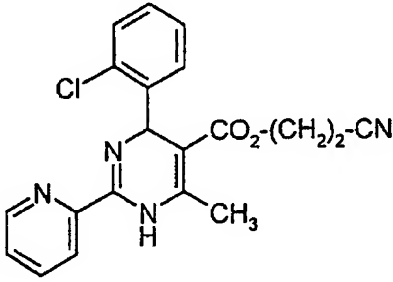
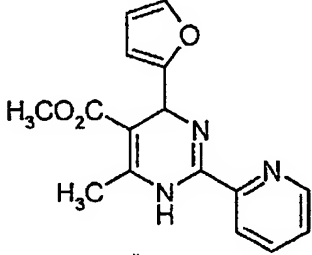
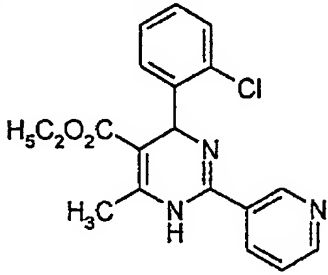
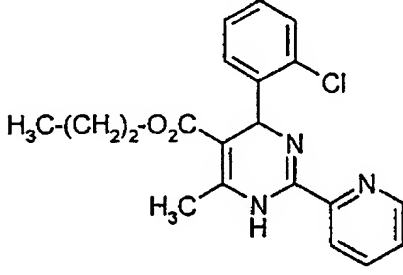


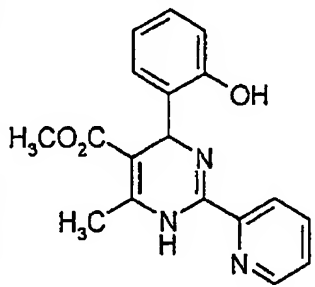
Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
62	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)c3nc(C4=CC=CC=C4F)cc3n1C(=O)OC</chem> x HCl	
63	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)c3nc(C4=CC(OC(F)(F)F)=C(OC(F)(F)F)C4)cc3n1C(=O)OC</chem> x HCl	
64	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)c3nc(C4=CC(OC(F)(F)F)=C(OC(F)(F)F)C4)cc3n1C(=O)OCC</chem> x HCl	
65	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)c3nc(C4=CC(=C(C=C4)F)C(F)(F)F)cc3n1C(=O)OCC</chem> x HCl	

Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
66		
67		
68		
69	 x HCl	



Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
70	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C2=CN=CC=C2)n(C3=CC=C(C=C3)[N+](=O)[O-])C1=C3C=CC(=C3)Cl</chem> x HCl	
71	 <chem>COC(=O)c1c(C)c(C2=CN=CC=C2)n(C3=CC=C(C=C3)SC4=CC=CC=C4Cl)C1=C3C=CC(=C3)</chem>	
72	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(C2=CN=CC=C2)n(C3=CC=C(C=C3)SC4=CC=CC=C4Cl)C1=C3C=CC(=C3)</chem>	
73	 <chem>COC(=O)c1c(C)c(C2=CN=CC=C2)n(C3=CC=C(C=C3)SC4=CC=CC=C4Cl)C1=C3C=CC(=C3)</chem> x HCl	

Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
74	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)n(c2ccncc2)nc1Sc3ccc(Cl)cc3</chem> x HCl	
75	 <chem>COC(=O)c1c(C)n(c2ccncc2)nc1C3=CC=C(Cl)C(Cl)=C3</chem> x HCl	166 Z
76	 <chem>COC(=O)c1c(C)n(c2ccncc2)nc1C3=CC=C(Cl)C=C3</chem>	122-123
77	 <chem>COC(=O)c1c(C)n(c2ccncc2)nc1C3=CC=C([N+](=O)[O-])C=C3</chem>	179-180

Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
78		132-134
79		138-139
80		122-124
81		113-115
82		105-110

Bsp.-Nr.	Struktur	Fp. [°C]
83		131-132

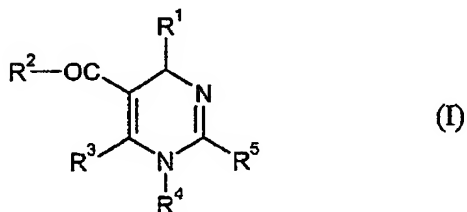
\* Wenn nicht anders angegeben bedeutet in den oben aufgeführten Strukturen der

Rest  stets die  -Funktion.

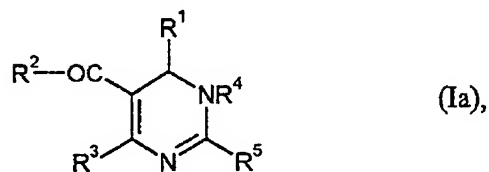
F°C = Schmelzpunkt

#### Patentansprüche

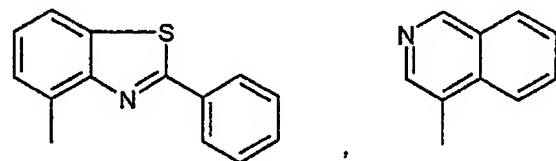
1. Verwendung von Dihydropyrimidinen der allgemeinen Formel (I)



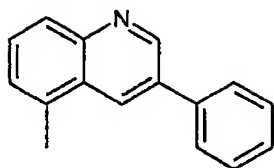
bzw. deren mesomeren Form (Ia)



in welcher  
R<sup>1</sup> für Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für Reste der Formeln



oder



5

steht,

wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sind, das seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen substituiert sein kann, und/oder die aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls durch Gruppen der Formel -S-R<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> und -A-CH<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> substituiert sind,

15

worin

R<sup>6</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy-substituiertes Phenyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das seinerseits durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Phenyl oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20

A einen Rest O, S, SO oder SO<sub>2</sub> bedeutet,

R<sup>11</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel -XR<sup>12</sup> oder -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht,

25

worin

X eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,

R<sup>12</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Kohlenwasserstoffrest bedeutet, der gegebenenfalls eine oder zwei gleiche oder verschiedene Heterokettenglieder aus der Gruppe O, CO, NH, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -N-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, S oder SO<sub>2</sub> enthält und der gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder einer Gruppe der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>,

30

worin

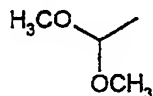
R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

35

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Amino oder

für einen Rest der Formel



40

steht, oder

45

für Formyl, Cyano, hydroxy-substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, Trifluormethyl oder Pyridyl steht, oder

für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Azido, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, einen 5- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, das seinerseits durch Azido oder Amino substituiert sein kann,

50

und/oder durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder durch Gruppen der Formeln -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> oder (CO)<sub>3</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> substituiert sein kann,

worin

55

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Aryl, Aralkyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, wobei Phenyl oder Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sind,

60

oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln NH-CO-CH<sub>3</sub> oder NH-CO-CF<sub>3</sub> substituiert ist,

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bilden,

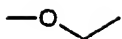
65

oder

R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

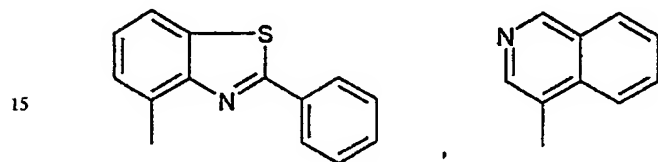
5  $R^4$  für Wasserstoff ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_4$ )-Alkenyl, Benzoyl oder für Acyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,  
 $R^4$  für Wasserstoff, Methyl, Benzoyl oder für ( $C_2$ - $C_6$ )-Acyl steht,

$R^5$  für Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht,

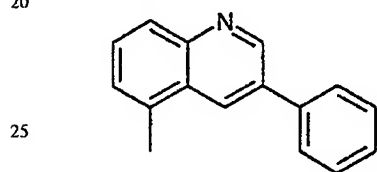
sowie deren Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von Hepatitis B.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei

10  $R^1$  für Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder für Reste der Formeln



oder



steht,

30 wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- oder 2fach gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro,  $SO_2-Cl$ , Methyl, Cyano, Trifluormethoxy, Hydroxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Resten der Formel  $-CO-NH-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-CO-NH(CH_2)_2OH$ ,  $-CO-NH-CH_2-C_6H_5$ ,  $-CO-NH-C_6H_5$ ,  $-CO-NH-(pOH)-C_6H_4$ ,  $-O-CH_2-C_6H_5$  oder  $-S-pCl-C_6H_4$  substituiert sind,

$R^2$  für einen Rest der Formel  $-XR^{12}$  oder  $-NR^{13}R^{14}$  steht,

worin

35 X eine Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

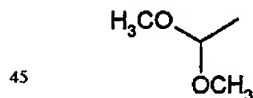
$R^{12}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkenyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl, Cyano, Phenoxy, Benzyl oder durch einen Rest der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  substituiert sind,

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten,

40  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder Cyclopropyl bedeuten,

$R^3$  für Wasserstoff, Amino oder einen Rest der Formel



steht, oder

50 für Formyl, Cyano, hydroxy-substituiertes ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylthio, Trifluormethyl, Cyclopropyl oder Pyridyl steht, oder für ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl, Hydroxy oder durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3fach durch ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln  $-OSO_2-Cl$  oder  $(CO)_a-NR^{17}R^{18}$  substituiert ist,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

55  $R^{17}$  und  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Benzyl bedeuten, oder

$C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, wobei Phenyl oder Benzyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy substituiert sind,

und/oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln  $-NH-CO-CH_3$  oder  $-NH-CO-Cl$  substituiert ist,

60 oder

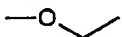
$R^{17}$  und  $R^{18}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bilden,

oder

$R^3$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,

oder

65  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam einen Rest der Formel





bilden,

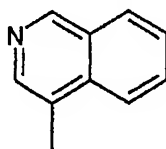
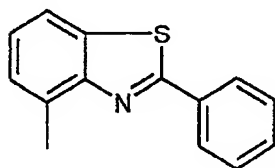
R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Methyl, Vinyl oder Acetyl steht,

R<sup>5</sup> für Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht.

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei

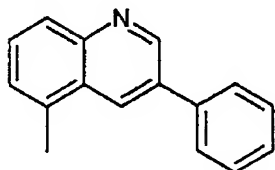
R<sup>1</sup> für Phenyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Pyridyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder für Reste der Formeln

5



10

oder



15

20

steht,

wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach, gleich oder verschieden durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Trifluormethyl, Nitro, SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, Methyl, Cyano, Trifluormethoxy, Carboxyl, Methoxycarbonyl oder Resten der Formeln -CO-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CO-NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO-NH-(pOH)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -S-pCl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> substituiert sind,

25

R<sup>2</sup> für einen Rest der Formel -XR<sup>12</sup> oder -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> steht,

30

worin

X eine Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl, Cyano, Phenoxy, Benzyl oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> substituiert sind,

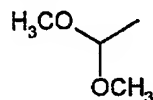
35

worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeuten,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Amino oder für einen Rest der Formel



40

steht, oder

für Formyl, Cyano, hydroxy-substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio, Trifluormethyl, Cyclopropyl oder Pyridyl steht, oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl, Hydroxy oder durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3fach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Gruppen der Formeln -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> oder (CO)<sub>a</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> substituiert ist,

45

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder Benzyl bedeuten, oder

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, wobei Phenyl oder Benzyl gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy substituiert sind,

55

und/oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Reste der Formeln -NH-CO-CH<sub>3</sub> oder -NH-CO-CF<sub>3</sub> substituiert ist,

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidinyl- oder Pyrrolidinylring bilden,

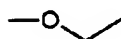
oder

R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,

60

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam einen Rest der Formel



65

bilden,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Methyl, Vinyl oder Acetyl steht,

R<sup>5</sup> für Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

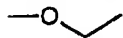
$R^1$  für Phenyl oder Triazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiert sind,

$R^2$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

$R^3$  für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

oder

$R^2$  und  $R^3$  gemeinsam einen Rest der Formel



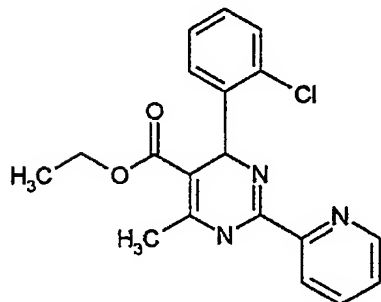
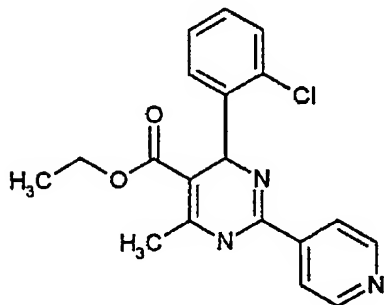
bilden,

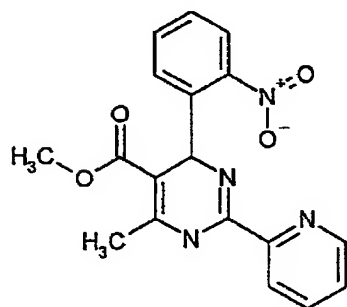
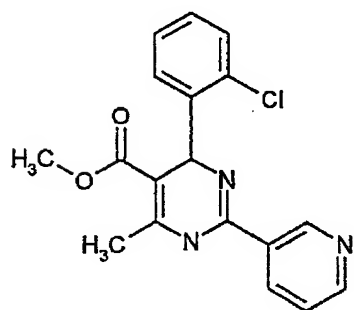
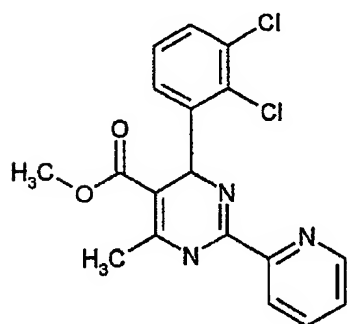
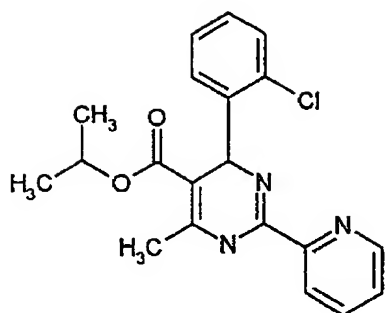
$R^4$  für Wasserstoff, Vinyl oder Acetyl steht,

und

$R^5$  für Pyridyl steht.

5. Dihydropyrimidine der folgenden Strukturen

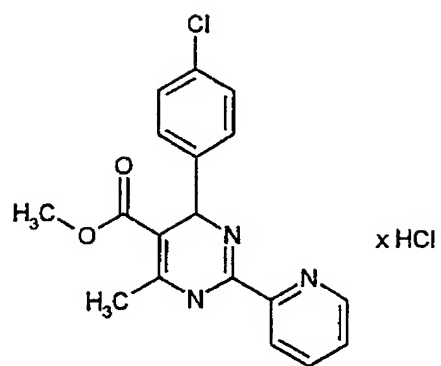




5

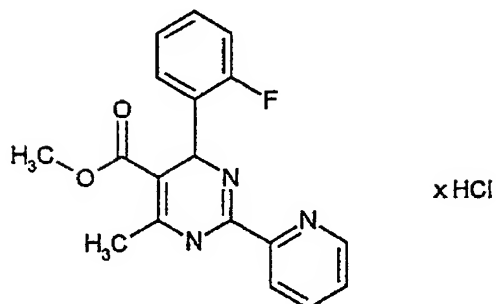
10

15



20

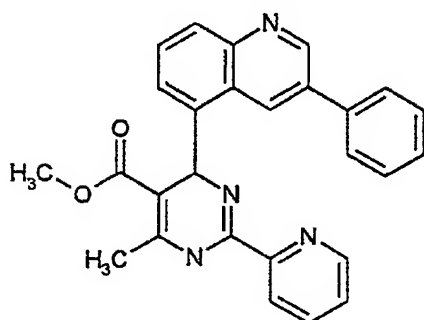
25



30

35

40



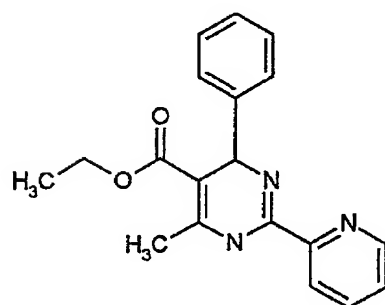
45

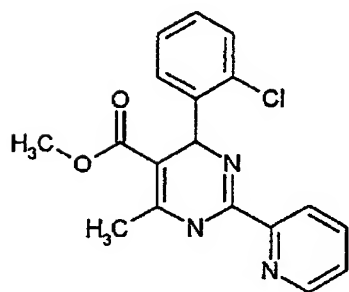
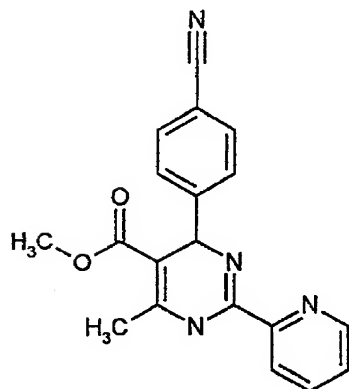
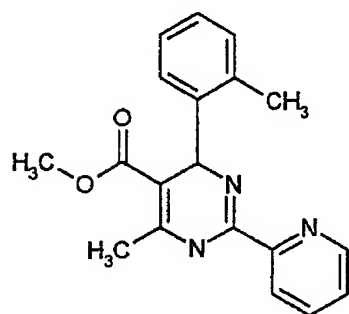
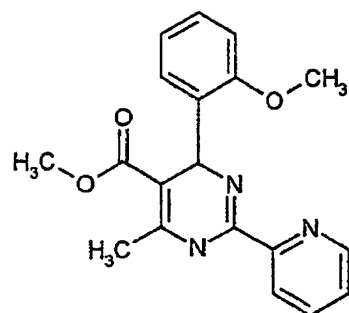
50

55

60

65





(-)-Enantiomer

5

10

15

20

25

30

35

40

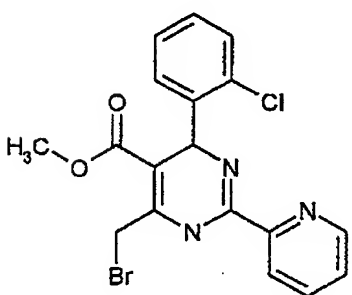
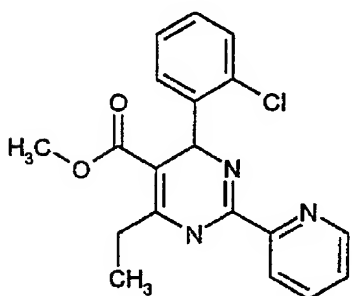
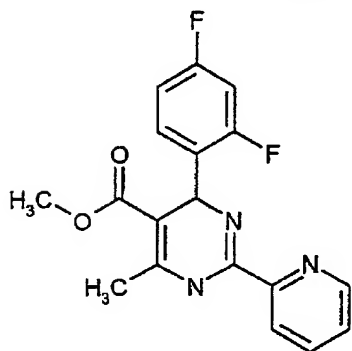
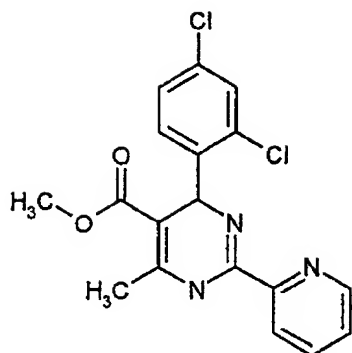
45

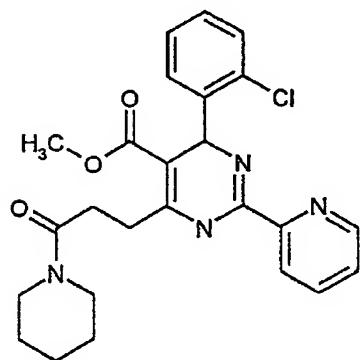
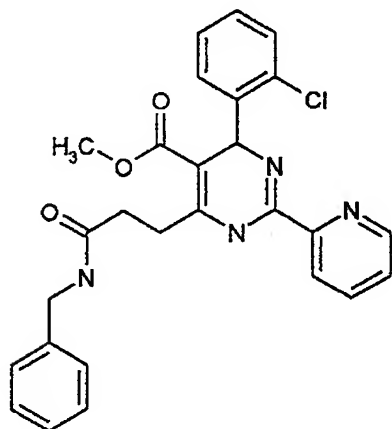
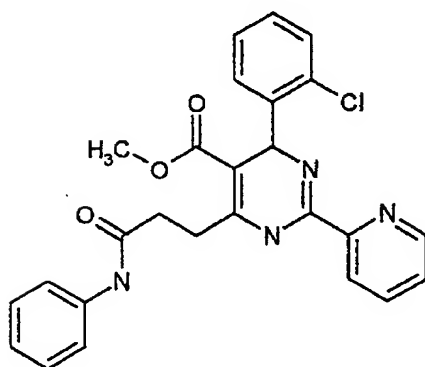
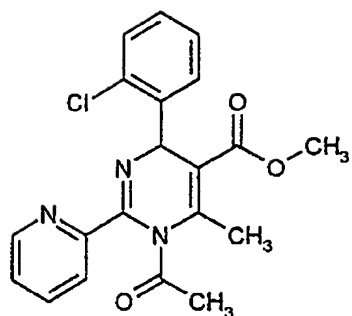
50

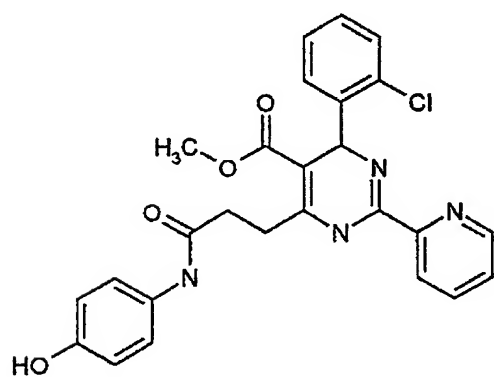
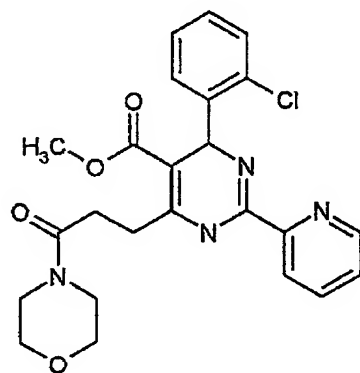
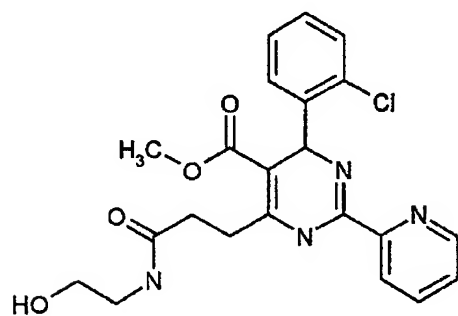
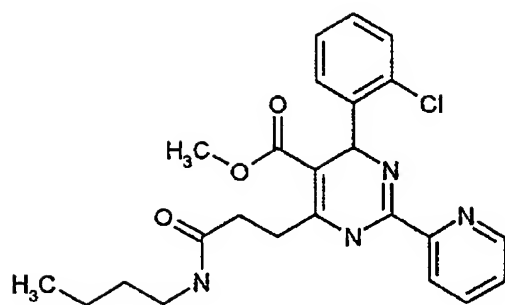
55

60

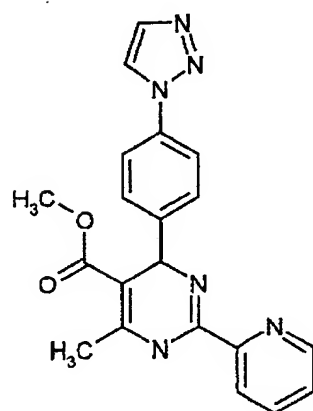
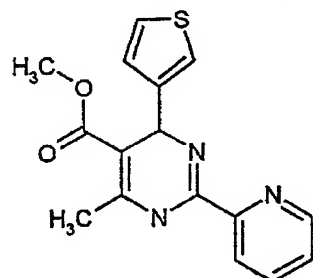
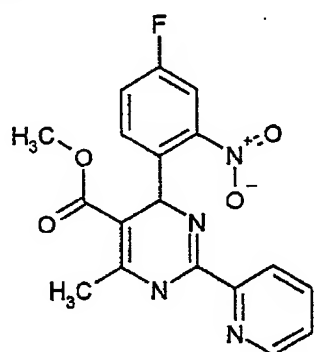
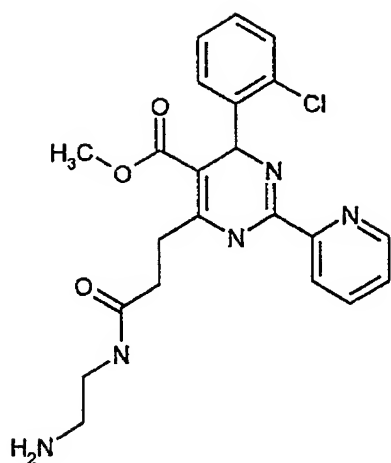
65





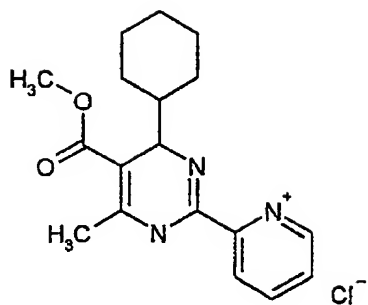






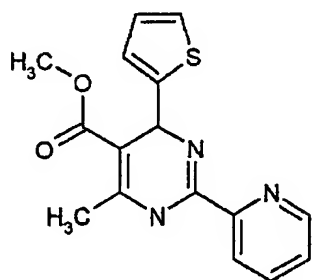
5

10



15

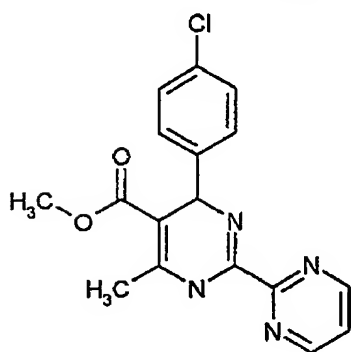
20



25

30

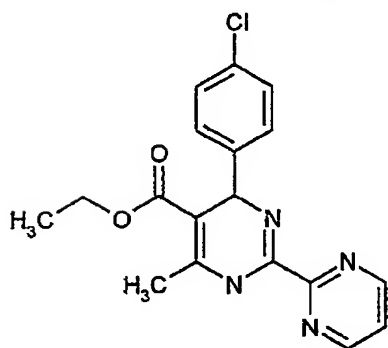
35



40

45

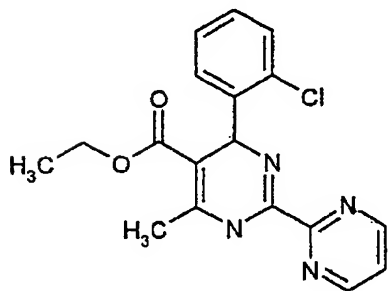
50

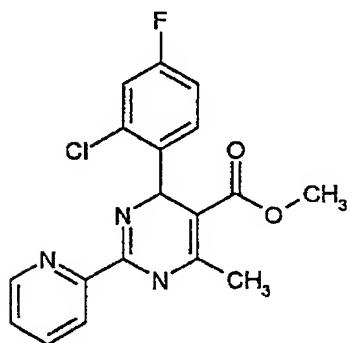
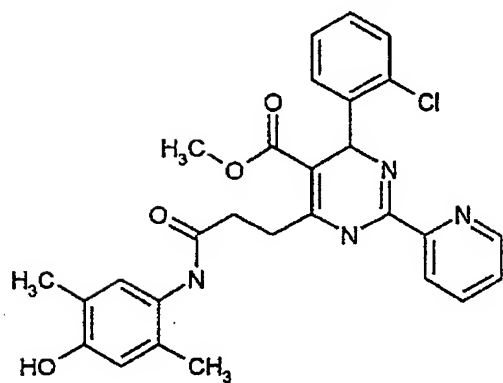
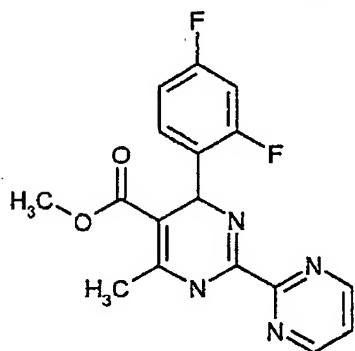
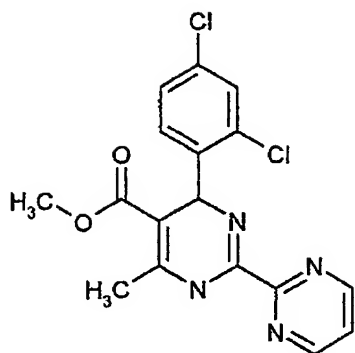


55

60

65





(-)-Enantiomer

5

10

15

20

25

30

35

40

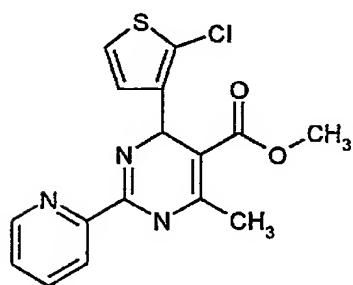
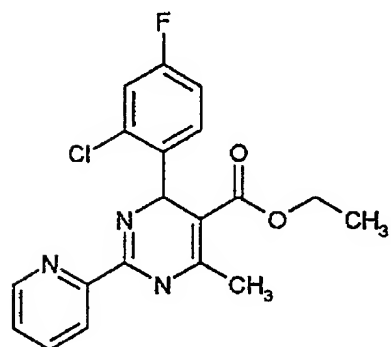
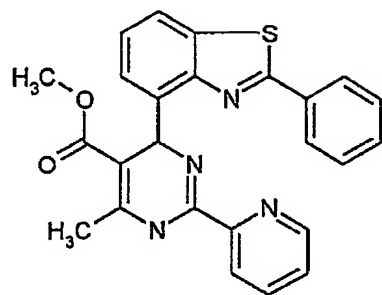
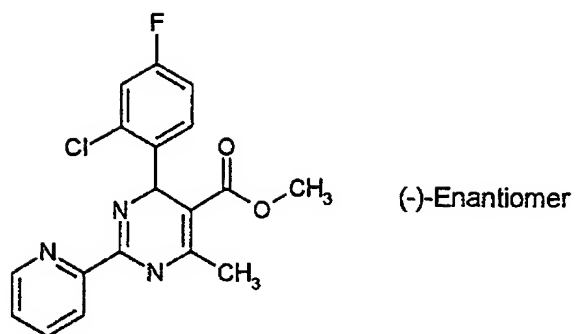
45

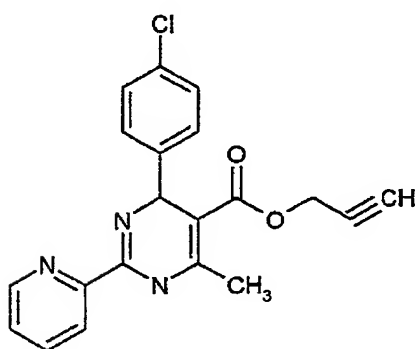
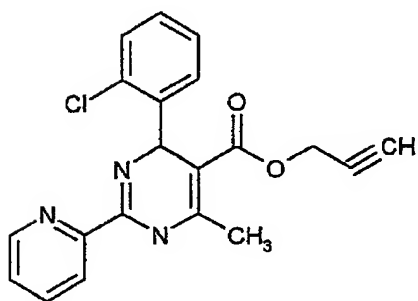
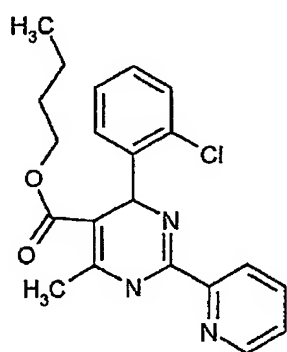
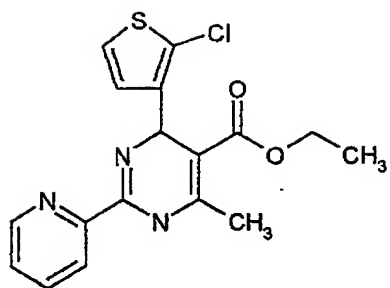
50

55

60

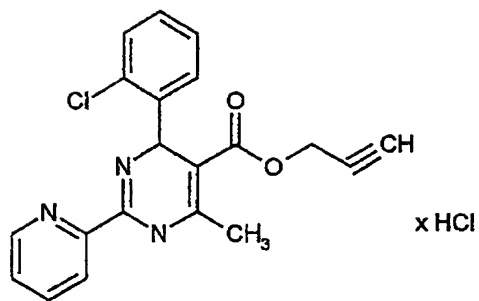
65





5

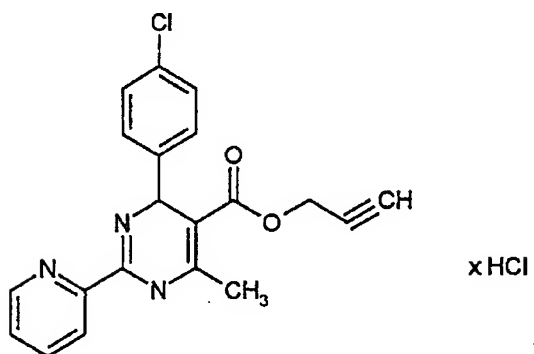
10



15

20

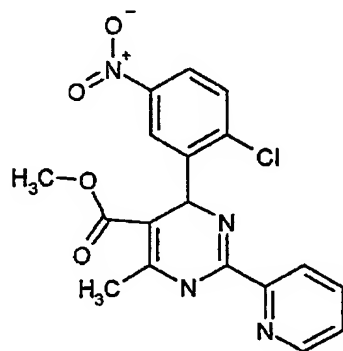
25



30

35

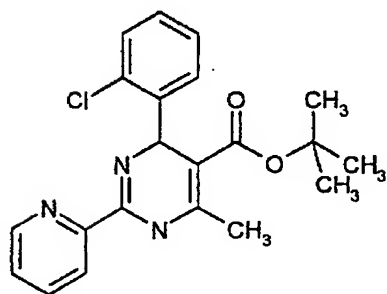
40



45

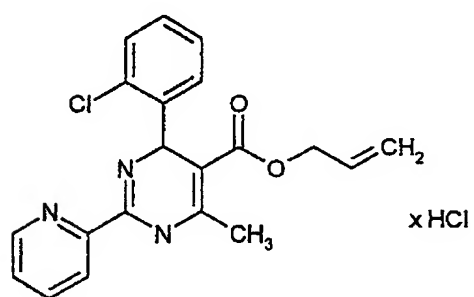
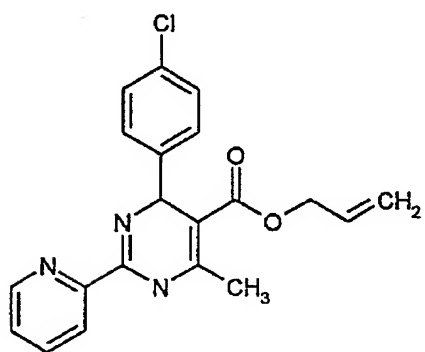
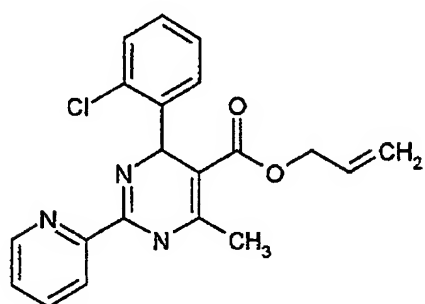
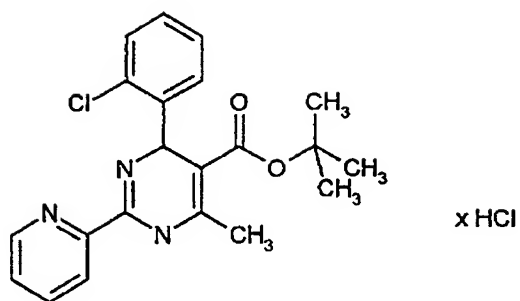
50

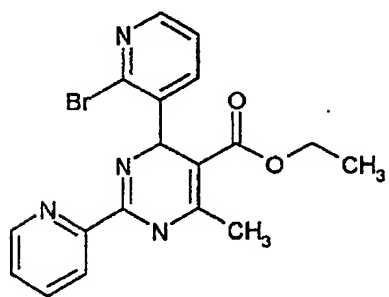
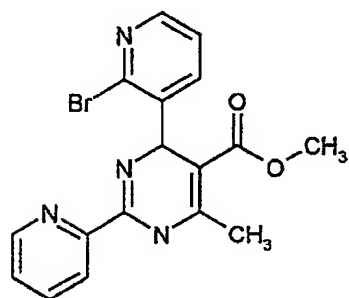
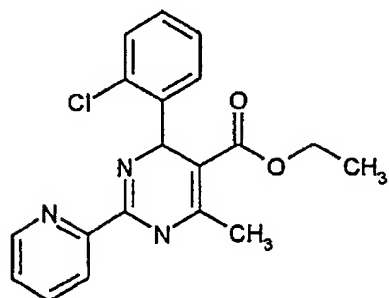
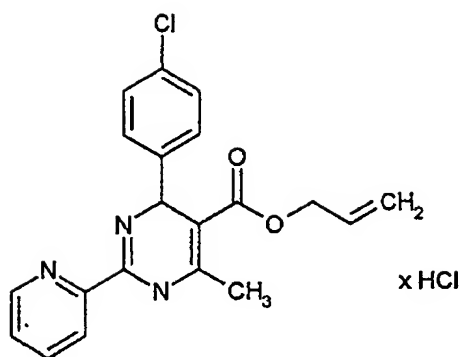
55



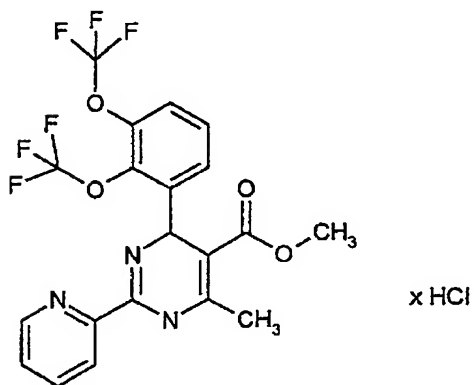
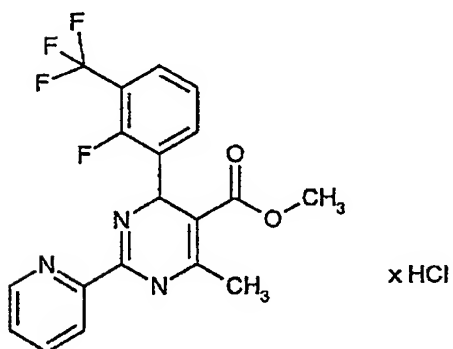
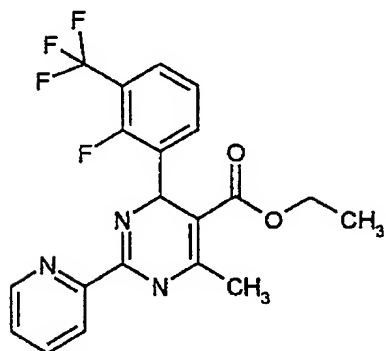
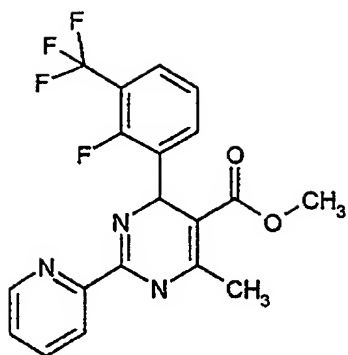
60

65





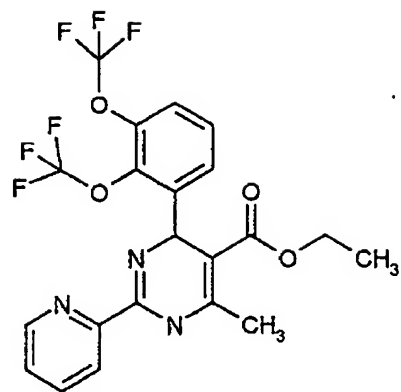




5

10

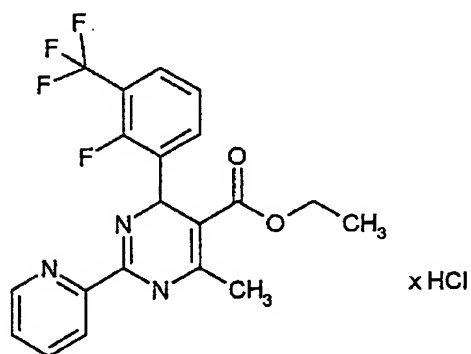
15



20

25

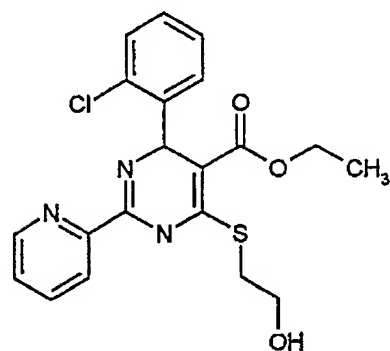
30



35

40

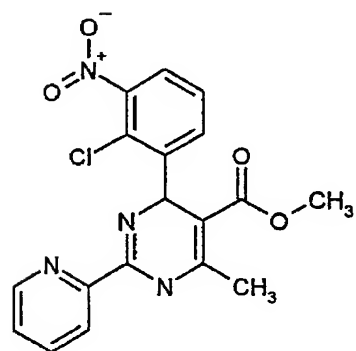
45



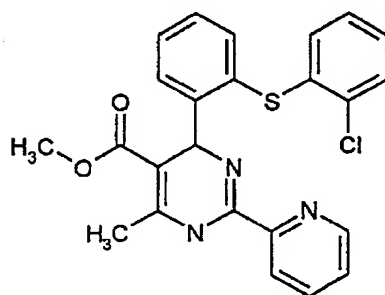
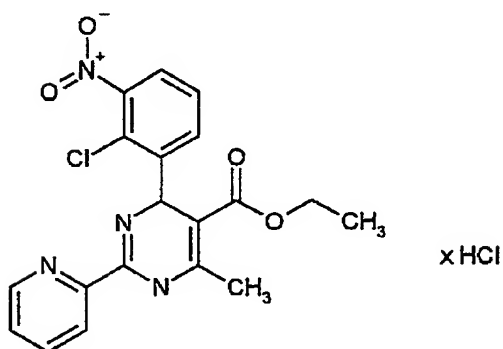
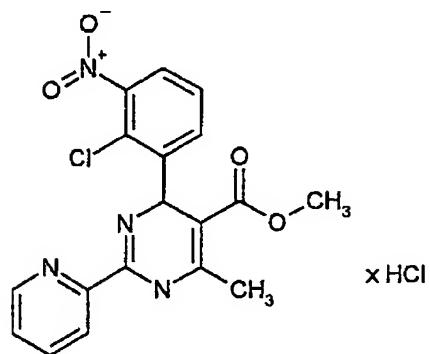
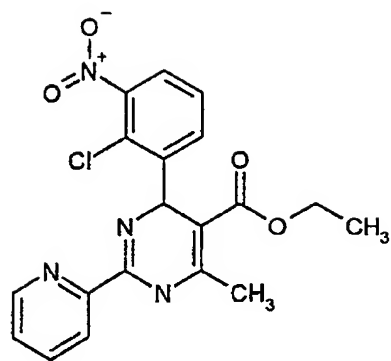
50

55

60



65



5

10

15

20



25

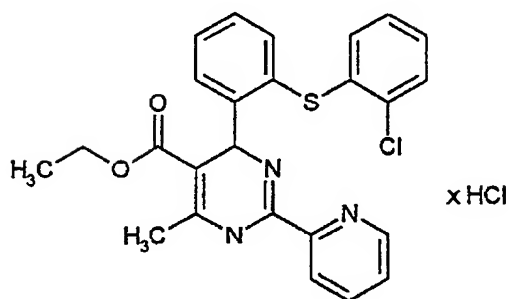
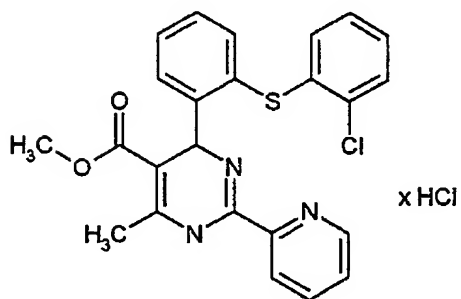
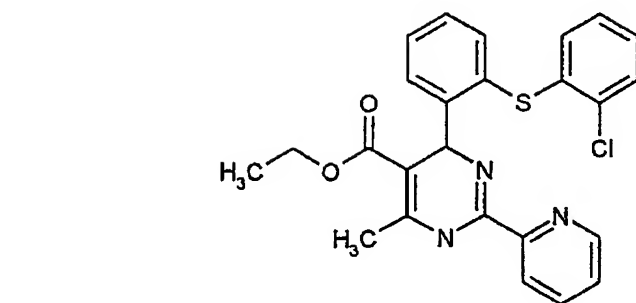
30

35

40

45

worin  entspricht .

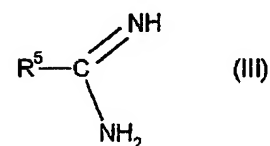


6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) der Ansprüche 1 bis 4 und der Verbindungen des Anspruchs 5, indem man

[A] Aldehyde der allgemeinen Formel (II)

$R^1\text{-CHO}$  (II)

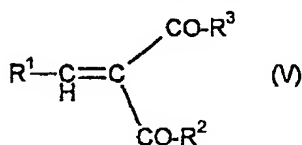
in welcher  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit Amidinen der Formel (III)



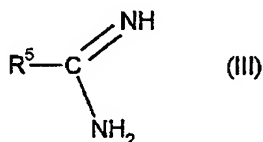
in welcher  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat, und Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

$R^3\text{-CO-CH}_2\text{-CO-R}^2$  (IV)

in welcher  
 $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 gegebenenfalls in Gegenwart inerten organischer Lösemittel mit oder ohne Basen- bzw. Säurezusatz umgesetzt,  
 oder  
 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



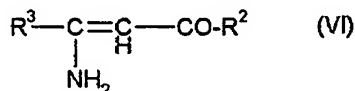
in welcher  
 $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 mit Amidinen oder deren Hydrochloriden der allgemeinen Formel (III)



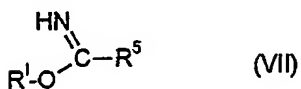
in welcher  
 $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
 gegebenenfalls in Gegenwart inerten organischer Lösemittel bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C mit oder  
 ohne Basen- oder Säurezusatz umgesetzt,  
 oder  
 [C] Aldehyde der allgemeinen Formel (II)



in welcher  
 $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher  
 $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 und Amidinen der allgemeinen Formel (III) wie oben beschrieben umgesetzt,  
 oder  
 [D] Aldehyde der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und Iminoethern der all-  
 gemeinen Formel (VII)



in welcher  
 $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
 und  
 $R^1$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,  
 in Gegenwart von Ammoniumsalzen umgesetzt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6 Variante [A].

8. Verfahren gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionen in inerten organischen Löse-  
 mitteln, bei 20 bis 150°C, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Lösemittels, unter Normaldruck, gegebenenfalls in  
 Gegenwart von Säuren oder Basen, vorzugsweise schwachen Säuren, durchgeführt werden.

9. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend neben nicht-oxidischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Träger-  
 stoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und/oder Ver-  
 bindungen nach Anspruch 5 oder bestehend aus einer oder mehrerer der besagten Verbindungen.